

---

# Фармакология антидепрессантов

М.Д. Машковский

Н.И. Андреева

А.И. Полежаева



Профессору Золотушкину  
Степану Ивановичу  
с глубоким уважением

Н. Гаврилов

14.8.83



М. Д. Машковский,  
Н. И. Андреева, А. И. Полежаева

# Фармакология антидепрессантов



Москва. «Медицина» 1983.



ББК 52.81  
М 38  
УДК 615.214.32

Машковский М. Д., Андреева Н. И., Полежаева А. И. — ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ. — М.: «Медицина», 1983, с. 240, ил. 2.

Машковский М. Д. — академик АМН СССР, доктор медицинских наук, зав. лабораторией фармакологии Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С. Орджоникидзе; Андреева Н. И. — кандидат мед. наук, Полежаева А. И. — кандидат биол. наук — старшие научные сотрудники той же лаборатории.

В монографии освещен вопрос о строении и нейрохимических аспектах действия антидепрессантов, их влияния на синаптическую передачу, на кругооборот нейромедиаторов, на активность моноаминоксидаз и нейрональный захват моноаминов, на пре- и постсинаптические рецепторы и др.; сравниваются действие «типичных» и «атипичных» антидепрессантов. В связи с вопросом о механизме действия антидепрессантов обсуждаются современные нейрохимические гипотезы патогенеза аффективных расстройств. Отдельно рассматриваются фармакологические свойства и особенности применения в медицинской практике важнейших антидепрессивных препаратов. Приведены данные о методах фармакологического отбора («скрининга») антидепрессантов.

Книга предназначена для фармакологов, биохимиков, химиков, занимающихся созданием и изучением психотропных препаратов.

Книга содержит 2 рисунка, 25 таблиц, 502 библиографические ссылки.

THE PHARMACOLOGY OF ANTIDEPRESSANTS. Mashkovsky M. D., Andrejeva N. I., Poleshajeve A. I. — M.: «Meditsina», pp. 240, ill. 2.

This book summarises current data concerning antidepressants, one of the most important group of modern psychotropic drugs.

There are five chapters in the book. The first deals with the chemical structure of «typical» tricyclic antidepressants and MAO inhibitors as well as of new «atypical» antidepressants. The second chapter is devoted to neurochemical aspects of the mode of action of antidepressants, their influence on synaptic transmission, on the turnover of neurotransmitters, on MAO activity and neuronal reuptake, on pre- and postsynaptic receptors etc., as well as to differences in the action of «typical» and «atypical» drugs. The third chapter deals with the current status of neurochemical hypotheses of affective disorders, and the fourth — with the pharmacological properties and the use in medicine of the main modern antidepressants. The last chapter describes methods used for screening antidepressants.

The book is intended for pharmacologists, for biochemists and other specialists engaged in the study and use of antidepressants.

Рецензент — А. В. Вальдман — академик АМН СССР, директор Института фармакологии АМН СССР.

М 4108000000—116  
039(01)—83 76—83

© Издательство «Медицина». Москва. 1983.



# Содержание

Введение . . . . .	5
I. Современные антидепрессивные препараты . . . . .	9
1. Открытие антидепрессантов . . . . .	9
2. Трициклические антидепрессанты . . . . .	17
3. Антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы . . . . .	24
4. Новые антидепрессанты разных групп . . . . .	30
5. Оригинальные отечественные антидепрессанты . . . . .	35
6. Антидепрессивная активность и химическая структура . . . . .	46
II. Механизмы действия антидепрессантов . . . . .	52
1. Краткие сведения о синаптической передаче нервного возбуждения . . . . .	53
2. Участие нейромедиаторов и нейромодуляторов в передаче возбуждения в центральной нервной системе . . . . .	56
А. Катехоламины и серотонин . . . . .	57
Б. Центральное нейромедиаторное действие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) . . . . .	73
В. Центральное нейромедиаторное действие ацетилхолина . . . . .	75
Г. «Малые» медиаторы и нейромодуляторы . . . . .	79
3. Влияние антидепрессантов на процессы передачи нервного возбуждения . . . . .	87
А. Влияние антидепрессантов на активность моноаминоксидазы . . . . .	89
Б. Влияние на обратный нейрональный захват моноаминов . . . . .	90
В. Влияние на моноаминергическую передачу и кругооборот моноаминов . . . . .	92
а) Однократное введение . . . . .	92
б) Повторное введение . . . . .	94
Г. Влияние на пре- и постсинаптические рецепторы . . . . .	96
а) Влияние на пре- и постсинаптические моноаминергические рецепторы . . . . .	96
б) Специфические «места связывания» (рецепторы) для антидепрессантов . . . . .	102
в) Влияние на холинергические рецепторы . . . . .	104
г) Влияние на гистаминовые рецепторы . . . . .	106
III. Нейрохимические аспекты патогенеза депрессий . . . . .	109
IV. Фармакологические свойства и фармаколого-клиническая характеристика современных антидепрессантов . . . . .	125
1. Классификация антидепрессантов . . . . .	125
2. Данные о фармакокинетике и метаболизме . . . . .	131
а) Трициклические антидепрессанты . . . . .	133
б) Антидепрессанты разных групп . . . . .	139
в) Концентрация антидепрессантов в плазме крови и терапевтическая эффективность . . . . .	148



3. Фармакологические свойства и применение основных антидепрессантов . . . . .	151
А. Фармакологические свойства и применение антидепрессантов, оказывающих ингибирующее влияние на активность моноаминоксидазы . . . . .	154
а) Общие фармакологические свойства антидепрессантов — ингибиторов моноаминоксидазы . . . . .	154
б) Антидепрессивные препараты, ингибирующие моноаминоксидазу. . . . .	158
Б. Фармакологические свойства и применение «типичных» трициклических и «атипичных» антидепрессантов . . . . .	168
а) Общие фармакологические свойства трициклических антидепрессантов — ингибиторов нейронального захвата моноаминов . . . . .	168
б) «Типичные» трициклические антидепрессивные препараты . . . . .	174
в) «Атипичные» антидепрессанты . . . . .	185
V. Методы первичного фармакологического изучения («скрининга») антидепрессантов . . . . .	194
1. Обнаружение антидепрессивной активности . . . . .	195
А. Фармакологические методы, основанные на взаимодействии с веществами, оказывающими депрессивное влияние на центральную нервную систему . . . . .	196
Б. Фармакологические методы, основанные на взаимодействии с веществами, активирующими центральную нервную систему . . . . .	199
а) Взаимодействие с веществами, активирующими преимущественно катехоламиновые рецепторы . . . . .	199
б) Взаимодействие с веществами, активирующими преимущественно серотониновые рецепторы . . . . .	202
в) Взаимодействие с веществами, активирующими центральные холинорецепторы . . . . .	203
В. Фармакологические методы, основанные на изменении периферического действия нейромедиаторных и родственных веществ . . . . .	204
Г. Биохимические методы первичного исследования антидепрессантов . . . . .	207
а) Влияние на активность моноаминоксидазы . . . . .	207
б) Влияние на нейрональный захват моноаминов . . . . .	208
в) Разные биохимические методы . . . . .	209
Д. Влияние на поведенческие реакции . . . . .	209
а) Влияние на общее состояние и простые поведенческие реакции у белых мышей . . . . .	209
б) Влияние на эмоционально-стрессовые состояния . . . . .	210
в) Влияние на условные рефлексы . . . . .	212
г) Влияние на биоэлектрическую активность мозга . . . . .	212
Е. Вычислительные методы . . . . .	213
2. Разные исследования . . . . .	213
Список литературы . . . . .	216
Указатель препаратов . . . . .	230

Открытие пс  
дом в теорию  
дования, связан  
ных веществ, пр  
гин — психофарм  
этой области яв  
лого ряда эффек  
других заболеваний  
Психотропные  
лостях медицины  
психиатрии. Уже  
казина) и других  
менилось отношен  
ных, врачи и боле  
вых лекарств, а с  
дицинскую практи  
лизация по поводу  
хи пребывания бол  
лись возможности  
тота, эффективности  
препаратов позволи  
широкое лечение п  
Возможности пси  
лись с открытием пс  
менно было открыто  
препаратов: соедине  
за (получившего за  
на), а производного  
ропида, ингибитор  
разработана, ингибитор  
лы стали широко прим  
Большие значени  
пространственно



## Введение

---

Открытие психотропных препаратов явилось крупным вкладом в теорию и практику медицины. Фундаментальные исследования, связанные с разносторонним изучением психотропных веществ, привели к созданию нового раздела фармакологии — психофармакологии, а результатом прикладных работ в этой области явилось внедрение в медицинскую практику целого ряда эффективных средств для лечения психических и других заболеваний.

Психотропные препараты нашли применение в разных областях медицины, однако особо важное место они заняли в психиатрии. Уже вскоре после появления хлорпромазина (аминазина) и других первых психотропных препаратов резко изменилось отношение к лекарственной терапии душевнобольных, врачи и больные быстро убедились в эффективности новых лекарств, а с внедрением этих препаратов в широкую медицинскую практику существенно снизилась частота госпитализации по поводу психических заболеваний, сократились сроки пребывания больных в стационарах, значительно увеличились возможности для социально-трудовой реадaptации. Простота, эффективность и безопасность применения психотропных препаратов позволили обосновать и практически осуществить широкое лечение психически больных в амбулаторных условиях.

Возможности психофармакотерапии значительно расширились с открытием антидепрессантов. В 1957 г. почти одновременно было открыто лечебное действие при депрессиях двух препаратов: соединения трициклического строения — тофранила (получившего затем международное название имипрамина), и производного гидразида изоникотиновой кислоты — ипрониазида, ингибитора моноаминоксидазы. Вскоре началась разработка новых антидепрессантов, и препараты этой группы стали широко применяться в медицине.

Большое значение антидепрессантов связано с широкой распространенностью и многообразием форм депрессий. Депрес-



сии занимают одно из первых мест среди психических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), депрессиями страдает 3—5% населения земного шара, т. е. примерно до 200 млн. человек [Kielholz P., 1976]. Американские авторы указывают, что в США лечатся от депрессий около 1,5 млн. человек и что общее число больных, нуждающихся в антидепрессивной терапии, превышает, по-видимому, эту цифру в 3—5 раз [Berger Ph., 1978]. У пожилых и старых людей депрессивные состояния встречаются значительно чаще, чем у молодых и в среднем возрасте, поэтому в связи с нарастанием числа пожилых людей проблема лечения депрессий становится все более актуальной.

Наряду с выраженными формами депрессий широко распространены стертые формы. А. В. Снежневский (1978) указывает, что больные с выраженными формами депрессий, поступающие в больницу, составляют лишь незначительное число по сравнению с больными, страдающими амбулаторно протекающими формами.

В последние годы большое внимание стали обращать на себя так называемые маскированные (скрытые, ларвированные) депрессии, проявляющиеся нарушением соматических и вегетативных функций [Ануфриев А. К., 1978]. При комплексном обследовании, проведенном в ряде стран, было установлено, что примерно у 10% больных, обращающихся за общей медицинской помощью, жалобы на соматические и соматовегетативные нарушения (бессонница, мигрень, кардиалгии, желудочно-кишечные расстройства, нарушения менструального цикла и др.) были обусловлены теми или другими формами депрессий [Kielholz P. et al., 1979]. По данным В. Г. Остроглавова (1979), у 22,7% больных (у 146 из 649), направленных на консультацию из амбулаторно-поликлинической сети с неустановленными соматическими диагнозами, были диагностированы маскированные депрессии.

Увеличение числа больных, нуждающихся в лечении антидепрессантами, связано не только с повышением заболеваемости, но и с успехами в изучении психопатологии депрессий и усовершенствованием диагностики.

В настоящее время в медицинской практике применяется целый ряд антидепрессивных препаратов. Сохранился и широко используется первый трициклический антидепрессант имипрамин (имизин, мелипрамин), используются также его аналоги и другие препараты трициклического строения. Кроме того, в последние годы получены антидепрессанты тетрациклической, бициклической и другой химической структуры. Имеют также применение антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы, однако первый препарат этой группы (ипрониазид) и некоторые другие ингибиторы моноаминоксидазы в связи с вызываемыми ими побочными эффектами исключены из Государственного реестра лекарственных препаратов, разрешен-



ных к применению в СССР. Основным препаратом этой группы остался ниламид (новазид, нуредаль).

Значительный вклад в создание и изучение антидепрессантов внесли советские исследователи. Во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ВНИХФИ) им. С. Орджоникидзе созданы новые эффективные антидепрессанты: пиразидол, азафен, инказан и препараты, сочетающие стимулирующее и антидепрессивное действие — индопан и сиднофен. В Институте фармакологии АМН СССР разработан оригинальный антидепрессант фторацизин. В Институте химических наук АН Казахской ССР синтезирован новый антидепрессивный препарат цефедрин. Продолжается поиск и изучение других новых антидепрессантов.

Создание, изучение и применение антидепрессантов имеет не только большое практическое, но и крупное теоретическое значение. Как и другие психотропные препараты, антидепрессанты стали средством изучения нейрохимических и физиологических процессов мозга; «расшифровка» механизмов действия антидепрессантов неразрывно связана с исследованием биологических основ патогенеза аффективных расстройств. Данные о связи между химической структурой, физико-химическими свойствами и действием антидепрессивных препаратов, их влиянием на биологические процессы служат основой для дальнейшего направленного поиска новых эффективных антидепрессантов.

Несмотря на то что к настоящему времени создан целый ряд антидепрессивных препаратов, проблема фармакотерапии депрессий далеко еще не разрешена. Имеющиеся препараты недостаточно совершенны: они эффективны не у всех больных, их лечебный эффект недостаточно стоек; они могут вызывать побочные явления. Все это определяет необходимость дальнейшего поиска новых антидепрессантов. В материалах ВОЗ<sup>1</sup> обращено внимание на необходимость разработки антидепрессантов для амбулаторного лечения больных депрессиями, а также быстродействующих препаратов для оказания помощи при острых формах депрессий; необходимы также антидепрессанты длительного действия («пролонги»). Создание таких препаратов является актуальной задачей для химиков и психофармакологов.

Современные психотропные препараты, в том числе антидепрессанты, являются мощными средствами лечения и профилактики психических и других заболеваний. Однако, как и другие высокоэффективные лекарства, они должны правильно, умело применяться, что требует знания врачами не только принципов психофармакотерапии, но и фармакологии препаратов и общих основ психофармакологии в целом.

<sup>1</sup> Психотропные препараты и психические заболевания.— Хроника ВОЗ, 1977, т. 3, № 2, с. 111—116.



До настоящего времени в отечественной литературе не было специальной монографии по фармакологии антидепрессантов. Предлагаемая книга освещает современные данные по этой группе психотропных веществ. Она обобщает основные данные литературы и собственные материалы авторов по созданию, фармакологическому изучению и применению в медицине современных антидепрессивных препаратов. В нее включены также отдельные элементы общей психофармакологии, связанные с исследованием биологических механизмов, лежащих в основе специфической психотропной активности антидепрессантов.

АНТ  
1. О  
Первые лекарст  
качестве специфиче  
лучившие название

До этого для л  
ляющие средства (и  
вающие препараты  
магния и др.), а пр  
пользовалась судоро  
рического тока или  
ратов (раствор кора  
также опиаты: коде  
1949; Гиляровский В  
Попытки примене  
его аналогов положи  
этой группы оказыва  
гут лишь кратковрем  
явлениями заторможе  
вают развитие депре  
могут вызывать шиз  
В 1957 г. были о  
начало специфическо  
(имипрамин) и ипрон

Имипрамин являе  
пропил)-иминодибензи  
хлоридное соединение стало  
циклическими антидеп  
Ипрониазид, или  
обладает характерной  
влияние на активност  
вающего дезаминирова  
кие к нему по действи  
АО).  
е



# I

## Современные антидепрессивные препараты

### 1. Открытие антидепрессантов

Первые лекарственные препараты, нашедшие применение в качестве специфических средств для лечения депрессий и получившие название антидепрессантов, были открыты в 1957 г.

До этого для лечения депрессий применялись общеукрепляющие средства (препараты железа, фитин и др.), успокаивающие препараты (бромиды, препараты валерианы, сульфат магния и др.), а при тяжелых формах депрессий широко использовалась судорожная терапия путем применения электрического тока или фармакологических судорожных препаратов (раствор коразола, камфорное масло); рекомендовались также опиаты: кодеин и настойка опия [Серейский М. Я., 1949; Гиляровский В. А., 1954].

Попытки применения для лечения депрессий фенамина и его аналогов положительных результатов не дали. Препараты этой группы оказывают психостимулирующее действие и могут лишь кратковременно уменьшать депрессию у больных с явлениями заторможенности. У некоторых больных они вызывают развитие депрессивного синдрома, а в больших дозах могут вызывать шизофреноподобные — паранойдные, явления.

В 1957 г. были открыты первые препараты, положившие начало специфической фармакотерапии депрессий: тофранил (имипрамин) и ипрониазид.

Имипрамин является гидрохлоридом N-(3-диметиламинопропил)-иминодибензила, основу которого составляет трициклическое дибензоазепиновое ядро. Имипрамин и близкие к нему соединения стали поэтому в дальнейшем называть трициклическими антидепрессантами.

Ипрониазид, или 1-изоникотиноил-2-изопропилгидразин, обладает характерной особенностью оказывать ингибирующее влияние на активность моноаминоксидазы — фермента, вызывающего дезаминирование моноаминов. Этот и другие близкие к нему по действию препараты стали поэтому в дальнейшем называть антидепрессантами — ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Открытие антидепрессивного действия имипрамина и ипрониазида, так же как и эффективности других психотроп-



ных препаратов, некоторые исследователи [Benkert O., Hippus H., 1975] склонны рассматривать как результат случайных наблюдений, сделанных клиницистами в ходе изучения новых лекарственных препаратов.

Действительно, ни имипрамин, ни ипрониазид не были синтезированы специально как антидепрессивные препараты и их антидепрессивная активность не была предсказана на основании фармакологических экспериментов. Имипрамин был синтезирован как соединение, имеющее элементы структурного сходства с нейролептическими препаратами промазином и хлорпромазином, и швейцарский психиатр R. Kühn (1957) впервые обнаружил, что новый препарат улучшает состояние больных, страдающих депрессиями, не оказывая при этом выраженного нейролептического эффекта. Вслед за этим началось широкое изучение имипрамина, получившего вскоре признание как высокоактивный антидепрессант. Что касается ипрониазида, то он был синтезирован как аналог противотуберкулезного препарата изониазида и изучался первоначально как противотуберкулезное средство. В ходе клинического изучения было обнаружено, что ипрониазид оказывает эйфоризирующее действие, а специальное исследование, проведенное психиатрами [Kline N. et al., 1958], показало, что этот препарат является эффективным антидепрессантом.

Несмотря, однако, на то что при открытии антидепрессивных свойств имипрамина и ипрониазида имели место элементы случайности, появление антидепрессантов как класса психотропных препаратов нельзя считать «чистой» случайностью. Открытие антидепрессантов явилось одним из звеньев развития психофармакологии, последовавшим за появлением нейролептических препаратов, а появление тех и других психотропных препаратов стало возможным на определенном этапе развития фармакологической науки и психиатрии, когда для этого возникли необходимые научные и технические предпосылки.

«Где на поверхности происходит игра случая, — писали К. Маркс и Ф. Энгельс, — там сама эта случайность подчинена внутренним, скрытым законам. Все дело лишь в том, чтобы открыть эти законы»<sup>1</sup>.

Законы, определившие возможность «случайного» появления психотропных препаратов, в том числе антидепрессантов, основаны на крупных достижениях биологической, медицинской и химической науки, давших к началу 50-х годов возможность появления новой отрасли научных знаний — психофармакологии.

Необходимость использования лекарств для лечения психических заболеваний была достаточно очевидной для врачей давно. Еще Е. Краепелин (1892) уделял много внимания вопро-

<sup>1</sup> Маркс К., Энгельс Ф., Соч. — 2-е изд., т. 21, с. 306.



сам «фармакопсихологии». Однако психиатрия того времени не располагала необходимыми для этого психофармакологическими средствами. Не было таких средств и во времена И. П. Павлова. Вместе с тем крупнейшей заслугой И. П. Павлова перед будущей психофармакологией было доказательство реальной возможности управления процессами высшей нервной деятельности при помощи нейротропных веществ. Он избрал из числа имевшихся в то время центрально действующих фармакологических веществ кофени и бромиды, подверг их подробному физиологическому исследованию и показал целесообразность их применения при нарушениях высшей нервной деятельности. И. П. Павлов пришел к выводу: «Теперь, раз мы имеем в виде фармацевтических средств как бы два рычага, привода к двум главным приборам, процессам нервной деятельности, то, пуская в ход и соответственно меняя силу то одного, то другого рычага, мы имеем шансы поставить нарушенные процессы на прежнее место, в правильные соотношения». По существу эта было первое, основанное на учении о высшей нервной деятельности, использование нейротропных веществ в качестве психотропных препаратов и в более широком смысле — началом психофармакологии.

Потребовалось, однако, еще определенное время, чтобы создались научные и практические возможности для формирования психофармакологии как самостоятельной главы современной фармакологии и для начала систематических работ по синтезу психотропных препаратов.

Научными предпосылками, обеспечившими возможность успешного развития современной психофармакологии, явились накопленные к 40—50-м годам фундаментальные данные по физиологии, биохимии и фармакологии нервной системы, а также успехи в области синтеза лекарственных веществ. К этому времени химики приобрели огромный опыт синтеза лекарств. В 30—40-е и последующие годы было создано много новых групп лекарственных препаратов, накопился большой материал о связи между химическим строением и фармакологической активностью разных групп химических соединений.

Для развития нейрофармакологии, затем психофармакологии особенно важными были достижения в области химической медиации нервного возбуждения. К этому времени накопился большой материал о холинэргической и адренэргической медиации нервного возбуждения на уровне периферических нервных окончаний и вегетативных ганглиев. Появились данные о нейромедиаторных процессах в центральной нервной системе. Было показано наличие в центральной нервной системе м- и н-холинорецепторов [Аничков С. В., Гребенкина М. А., 1946]. Было изучено распределение норадреналина в разных участках мозга [Vogt M., 1954]. Было показано наличие в центральной нервной системе серотонина [Twagog B., Page J., 1953], которому стали придавать важное значение как участ-



нику нейрохимических процессов мозга. В 1950 г. в тканях мозга была обнаружена гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и выяснено, что она играет роль тормозного фактора в процессах передачи нервного возбуждения [Бунатян Г. Х., 1976; Сытинский И. А., 1977].

Обнаружение и изучение физиологической роли биохимических компонентов передачи нервного возбуждения сыграло исключительно важную роль в развитии нейрофармакологии и в создании нейротропных препаратов. Впервые появились возможности направленного получения фармакологических веществ путем синтеза аналогов и гомологов, агонистов и антагонистов биогенных нейротропных соединений. Теоретические и практические работы в этом направлении привели к весьма важным результатам.

Так, открытие и изучение медиаторной роли ацетилхолина привело к синтезу многочисленных холинергических и антихолинергических веществ периферического и центрального действия — атропиноподобных, ганглиоблокаторов, курареподобных и других веществ, нашедших широкое применение в медицинской практике. Исследование медиаторной роли катехоламинов, идентификация альфа- и бета-адренорецепторов привели к созданию многих практически важных адренергических и антиадренергических веществ, в том числе средств, повышающих и понижающих артериальное давление, расширяющих бронхи, антиангинальных и антиаритмических веществ и др.

Вновь открываемые биогенные нейротропные соединения (серотонин, ГАМК и др.) стали поэтому привлекать внимание химиков и фармакологов с точки зрения теории и практики нейрофармакологии, в том числе направленного синтеза новых физиологически активных лекарственных веществ.

Наряду с получением аналогов и гомологов биогенных физиологически активных соединений, их агонистов и антагонистов химики стали создавать многочисленные синтетические соединения, влияющие на разные звенья нейромедиаторных процессов, в том числе на биосинтез, метаболизм и инактивацию медиаторов.

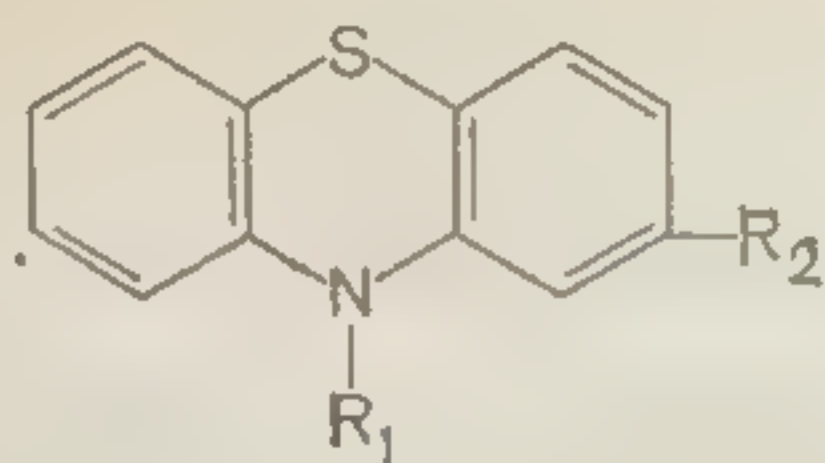
На определенном этапе развития этих работ возникла возможность приступить к решению одной из сложнейших задач фармакологии — к созданию препаратов для направленной фармакологической (лекарственной) регуляции психических функций.

Первым препаратом, у которого была обнаружена специфическая антипсихотическая активность, был хлорпромазин. С открытием антипсихотического действия этого препарата связана вся дальнейшая работа по поискам других психотропных препаратов, в том числе антидепрессантов.

Антипсихотическая активность хлорпромазина была открыта в 1952 г., однако история этого препарата началась значительно раньше, и она представляет интерес с точки зрения



Таблица 1. Химическое строение и фармакологическое действие замещенных фенотиазина



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Название препарата	Фармакологический эффект
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	Этизин	Противогистаминный + седативный
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	Динезин	н-Холинолитический; антипаркинсонический
$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	Дипразин	Противогистаминный + нейролептический
$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	Парфезин	Антипаркинсонический
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	Пропазин	Нейролептический (антипсихотический)
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cl	Аминазин	Нейролептический (антипсихотический)
$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OCH <sub>3</sub>	Левомепро- мазин	Нейролептический + антидепрессивный
$-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	CF <sub>3</sub>	Фторацизин	Холинолитический + антидепрессивный

вопроса о «случайности» открытия психотропных препаратов. Предшественниками хлорпромазина были противогистаминные препараты. Еще в 1910—1919 гг. Dale, Laidlaw высказали предположение, что гистамин играет роль в развитии анафилаксии. В дальнейшем этот биогенный амин был обнаружен в тканях теплокровных животных, было начато изучение его физиологической роли и показано его значение в патогенезе аллергических реакций. В связи с этим был начат поиск веществ, обладающих противогистаминной активностью. Первые такие препараты были получены в 1937 г., а в 40-х годах высокоактивные противогистаминные препараты были обнаружены в ряду производных фенотиазина. При изучении этих соединений оказалось, что некоторые из них, особенно замещенные при атоме азота фенотиазинового ядра алкиламиноалкильными цепями (табл. 1), обладают не только противогистамин-



ной, но и нейротропной активностью [Машковский М. Д., 1959]. Противогистаминным препаратом, оказывающим одновременно седативное действие, оказался гидрохлорид 10-(3-диметиламиноэтил)-фенотиазина или этизин (фенетазин, анерген)<sup>1</sup>. Его диметильные аналоги — динезин (дипаркол, антипар, депаркин, диэтазин) и гидрохлорид 10-(3-диэтиламинопропил)-фенотиазина, или парфезин (парсидол, профенамин, этопропазин) — оказались сильными н-холинолитиками и получили применение в качестве средств для лечения паркинсонизма, а гидрохлорид 10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина, или дипразин (фенерган, пипольфен, прометазин), оказался противогистаминным и сильным седативным средством. Он усиливает действие снотворных, болеутоляющих, местноанестезирующих средств, снижает температуру тела, оказывает противорвотное действие, обладает альфа-адреноблокирующей активностью.

В 50-е годы стала интенсивно развиваться анестезиология. Для общего обезболивания начали широко применять не только средства, вызывающие состояние наркоза, но и ряд других фармакологических веществ (анальгетики, ганглиоблокаторы, миорелаксанты и др.), предупреждающих отрицательное действие наркоза и способствующих сохранению гомеостаза.

Распространение получил метод искусственного охлаждения организма [Лабори А., Гюгенар П., 1956]. В 1951 г. был применен фенерган (дипразин) в качестве «нейроплегического» средства, оказывающего гипотермическое действие и вызывающего «регулируемое торможение вегетативной системы» [Laborit H. et al., 1952].

В поисках более активных «нейроплегических» препаратов были синтезированы новые производные фенотиазина. Среди них гидрохлорид 10-(3-диметиламинопропил)-2-хлор-фенотиазина оказался значительно более активным «нейроплегическим» средством, чем фенерган.

Фармакологические свойства этого соединения, получившего название хлорпромазин (4560 RP, ларгактил, мегафен, плегомазин, торазин и др.), впервые изучили S. Courvoisier и соавт. (1953). В дальнейшем препарат синтезировали М. Н. Щукина и Н. В. Савицкая, а фармакологическое исследование провели М. Д. Машковский и сотр. (1955, 1956а, б, 1959, 1961) во ВНИХФИ. Отечественному препарату было дано название «аминазин».

Фармакологические исследования показали, что аминазин сильно влияет на нервную систему. Он оказывает седативное действие, тормозит ориентировочные реакции и условнорефлекторную деятельность, усиливает действие снотворных средств и новокаина. Сильно выражено гипотермическое действие препарата, причем эффект усиливается в условиях ох-

<sup>1</sup> Здесь и в дальнейшем в скобках приведены синонимы препаратов.



лаждения организма [Машковский М. Д., Полежаева Л. И., 1959]. Под влиянием препарата резко ослабляется рвотное действие апоморфина. Сильно выражено адренолитическое действие аминазина. Препарат оказывает центральное миорелаксантное действие [Машковский М. Д., Медведев Б. А., 1956]. По противогистаминной активности аминазин значительно уступает дипразину. Проведенные в дальнейшем электроэнцефалографические исследования [Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю., 1961] показали, что наряду с блокирующим действием на стволовую ретикулярную формацию аминазин оказывает тормозящее влияние на возбудимость, реактивность и лабильность корковых клеток.

Первые клинические исследования [Laborit H. et al., 1952] показали, что хлорпромазин является сильным «нейровегетативным стабилизатором» при хирургических вмешательствах, а вскоре французские психиатры [Delay J., Deniker P., 1952] открыли, что хлорпромазин (4560 RP) — эффективное средство лечения психозов. Для лечения моторного возбуждения у психически больных ранее был применен фенерган, однако хлорпромазин оказался значительно более эффективным, избирательно действующим антипсихотическим препаратом. Хлорпромазин быстро получил широкое признание как ценный психотропный препарат, и этим по существу было положено начало созданию современных психотропных препаратов.

Таким образом, появление аминазина и начало современной психофармакологии было результатом большой цепи научных исследований, активными участниками которых были фармакологи, химики, врачи.

Обнаружение высокой эффективности хлорпромазина (аминазина) при психических заболеваниях явилось стимулом для поиска новых психотропных препаратов не только нейролептического, но и других видов психотропного действия.

Одним из важных способов создания новых лекарств является модификация химической структуры фармакологически активных соединений [Машковский М. Д., 1970]. Уже на примере перехода от этизина и его аналогов к аминазину было видно, что модификация молекул производных фенотиазина может привести к получению соединений, обладающих не только большей активностью, но и новым спектром действия. Вслед за аминазином было синтезировано много тысяч производных фенотиазина. Соединения этого ряда вошли в медицинскую практику (пропазин, метеразин, этаперазин, трифтазин, тиоперазин, фторфеназин, тиоридазин, неулептил и др.). Каждое из этих соединений отличается от другого особенностями психотропного действия. Весьма важно, что среди соединений, близких по строению к аминазину, имеются и такие, которые наряду с выраженным нейролептическим антипсихотическим действием дают и анти-



депрессивный эффект. Такими препаратами являются хлор-протиксен (тарактан), левомепромазин (тизерцин, нозинан). Препарат фенотиазинового ряда фторацизин является сильным антидепрессантом. Это действие сочетается у фторацизина с центральной и периферической холинолитической активностью.

Модификация молекул производных фенотиазина была основой открытия нового класса психотропных препаратов — антидепрессантов.

Все нейролептические препараты фенотиазинового ряда, нашедшие применение в медицинской практике, являются трициклическими соединениями, имеющими заместителей при атоме азота гетероцикла; ряд соединений имеет, кроме того, заместителей во втором положении фенотиазинового ядра. В поисках новых психотропных веществ были синтезированы различные соединения, также имеющие трициклические ядра. К их числу относится и первый трициклический антидепрессант — имипрамин (имизин). У этого соединения трициклическая часть молекулы представлена иминодибензильным (или дибензоазепиновым) гетероциклом — соединением, отличающимся от фенотиазина тем, что атом серы изостерически заменен в его молекуле этиленовым мостиком (группой  $-\text{CH}_2-$ ).

Иминодибензил и некоторые его производные известны как химические соединения еще с 1889 г., однако фармакологически соединения этого ряда долго не изучались. В 1954 г. были опубликованы данные о новых синтезах в этом ряду и было сообщено W. Schindler, F. Haefliger, что препарат G-22355, или гидрохлорид 5-(3-диметиламинопропил)-иминодибензила, обладает атропиноподобным, папавериноподобным и противогистаминным действием. Более подробно фармакологические свойства этого препарата, получившего название тофранила (имипрамин, мелипрамин, антидеприн и др.), были в дальнейшем описаны в работе R. Domenjoz, W. Theobald (1959).

В СССР препарат был синтезирован В. Г. Яшунским под руководством М. Н. Щукиной и назван имизином. Фармакологическое изучение имизина по сравнению с тофранилом было проведено в нашей лаборатории [Машковский М. Д., Полежаева А. И., 1959].

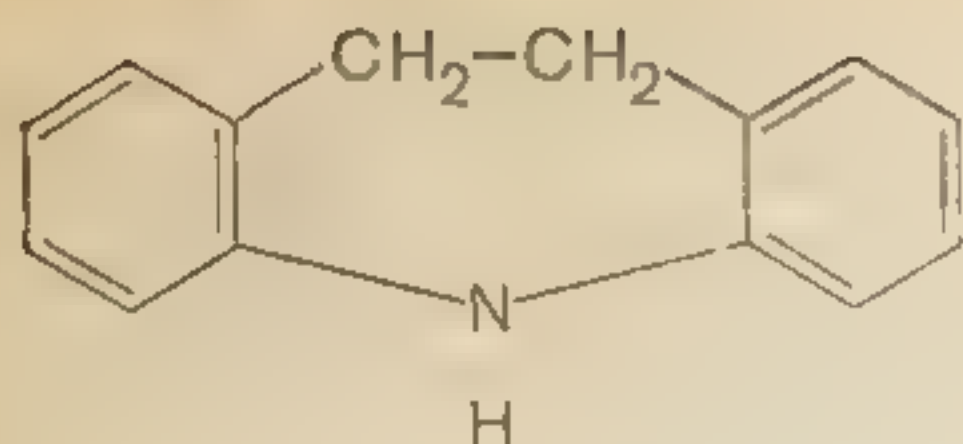
По химическому строению имипрамин является иминодибензильным аналогом фенотиазинового препарата пропазина (промазин, празин, спарин и др.).

Пропазин в экспериментах на животных оказывает действие, характерное для нейролептиков, но он менее активен, чем аминазин. В клинике он также оказывает аминазиноподобное, но менее выраженное действие. Имипрамин по влиянию на центральную нервную систему значительно отличается от аминазина и пропазина. Он только в больших дозах усиливает действие снотворных, оказывает гипотермический и слабый се-

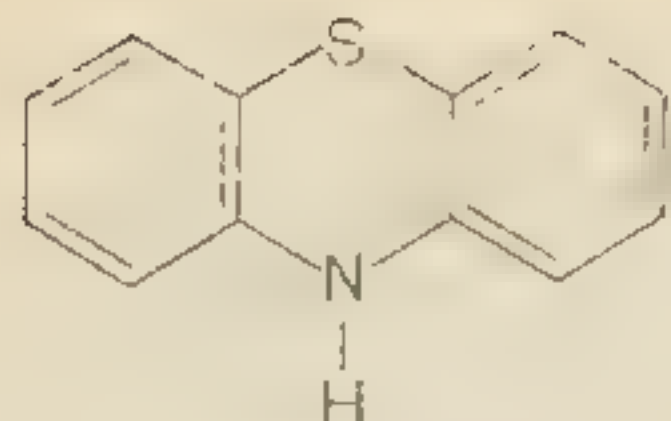
дательный эффект  
цию. Зарубежным  
нявался как слаб  
чении [Kühn R.,  
тидепрессивной а  
отметили, что на  
препарата является  
его к новой груп  
Предлагалось та  
«эутимическое».  
Имипрамин (т  
ние как антидеп  
ным» представит  
«трициклических  
Первым «тип  
торов МАО был  
На основе эт  
нейшие исследов  
препаратов. В ре  
соединений, постро  
сантов или имею  
числе веществ, о  
ностью. Из синтез  
тику вошли лишь  
сичные.

2. Три  
Вслед за откр  
на начались работ  
нения и по поиско  
гих классов хими  
был открыт целый  
рессивной актив  
2-402

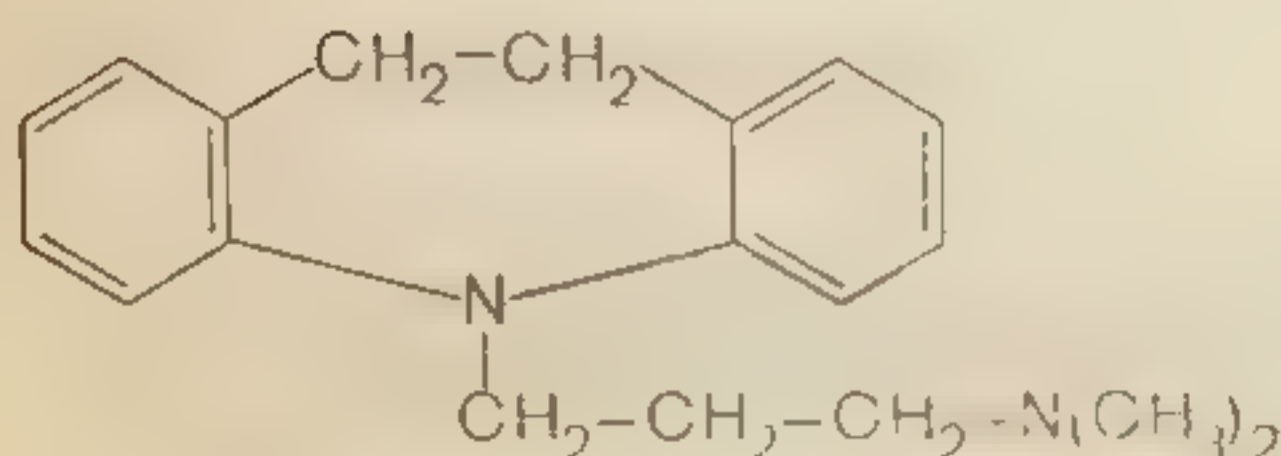




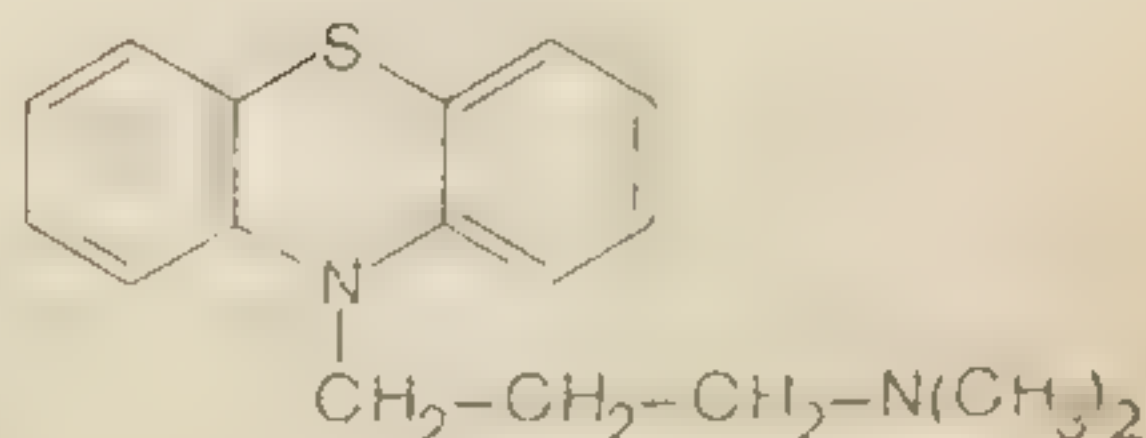
Иминодибензил



Фенотиазин



Имипрамин



Пропазин

дательный эффект и вызывает умеренную мышечную релаксацию. Зарубежными исследователями препарат вначале расценивался как слабый транквилизатор, но при клиническом изучении [Kühn R., 1957] было обнаружено, что он обладает антидепрессивной активностью. Р. Kielholz, R. Battegay (1958) отметили, что наиболее характерным для действия этого препарата является улучшение настроения и предложили отнести его к новой группе психотропных препаратов — тимолептиков. Предлагалось также обозначать действие препарата как «эутимическое».

Имипрамин (тофранил) получил вскоре широкое признание как антидепрессивный препарат и стал первым «типичным» представителем новой группы психотропных средств — «трициклических антидепрессантов».

Первым «типичным» антидепрессантом из группы ингибиторов МАО был ипрониазид (ипразид).

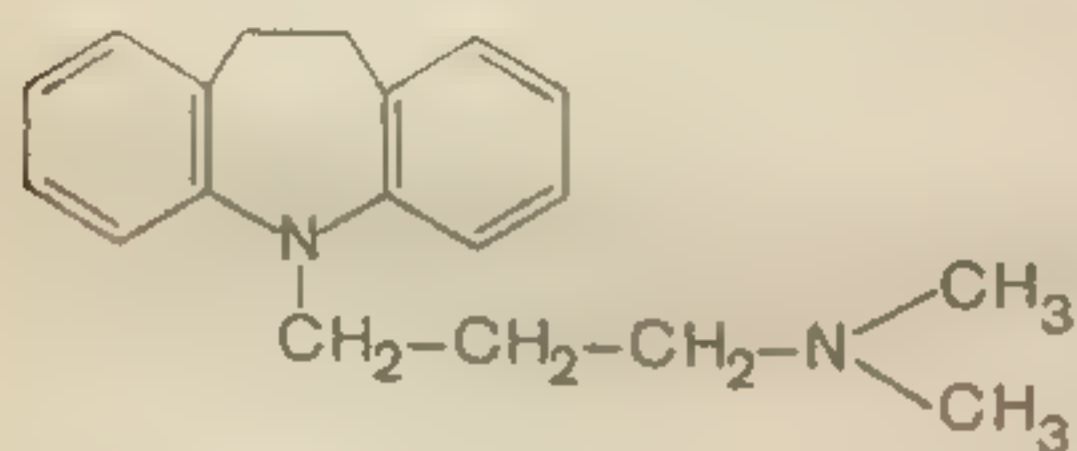
На основе этих первых антидепрессантов развились дальнейшие исследования по созданию новых антидепрессивных препаратов. В результате было получено большое количество соединений, построенных по типу трициклических антидепрессантов или имеющих другую химическую структуру, в том числе веществ, обладающих антимоноаминоксидазной активностью. Из синтезированных соединений в медицинскую практику вошли лишь немногие, наиболее активные и наименее токсичные.

## 2. Трициклические антидепрессанты

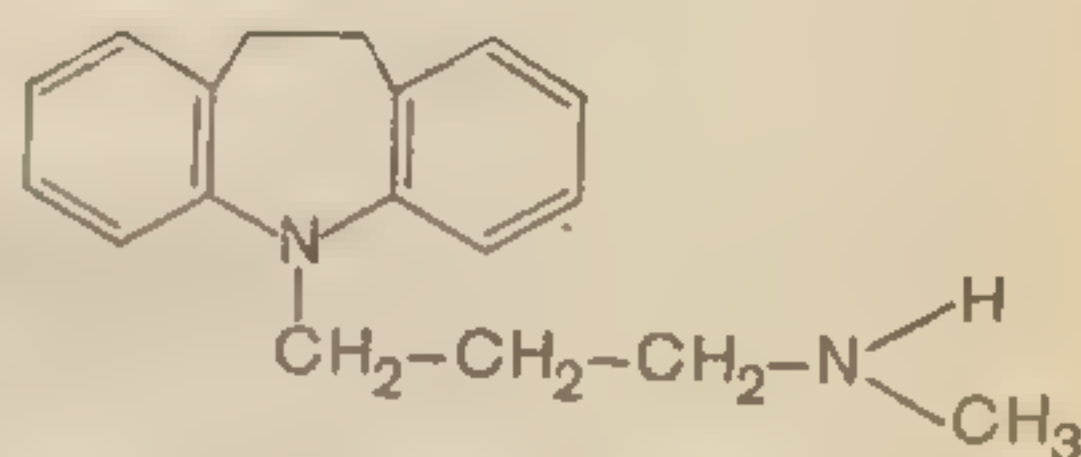
Вслед за открытием антидепрессивных свойств имипрамина начались работы по «модификации» молекулы этого соединения и по поиску антидепрессантов среди производных других классов химических соединений. В результате этих работ был открыт целый ряд новых веществ, обладающих антидепрессивной активностью, и были накоплены важные сведения о



связи между химическим строением и действием антидепрессивных препаратов [Машковский М. Д. и др., 1979]. Ряд новых антидепрессантов был получен в результате синтеза соединений, близких к основному трициклическому антидепрессанту — имипрамину, при этом у некоторых соединений было сохранено свойственное имипрамину иминодибензильное (дибензоазепиновое) ядро, но менялась структура боковой цепи и/или вводились заместители в разные положения гетероцикла; у других соединений была изменена структура самого гетероцикла. Одно из соединений, которое следует рассматривать как естественную (биогенную) модификацию молекулы имипрамина, было обнаружено при изучении метаболизма этого антидепрессанта.



Имипрамин



Дезметилимипрамин

Оказалось, что в организме из имипрамина образуется его дезметилированный метаболит (дезметилимипрамин), обладающий выраженной антидепрессивной активностью и несколько отличающийся по фармакологическим свойствам от самого имипрамина [Gillette J. et al., 1961].

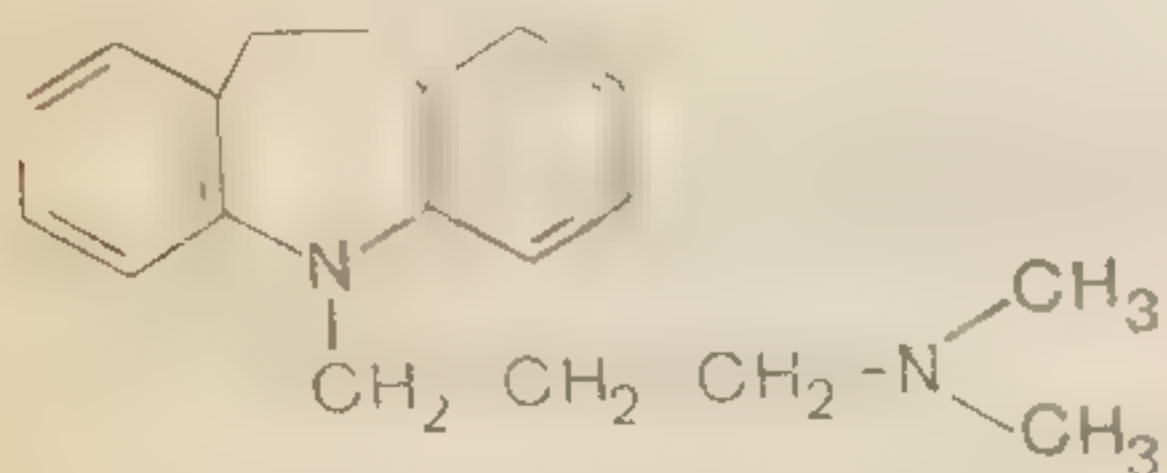
Дезметилимипрамин, полученный в дальнейшем синтетическим путем (дезипрамин, пертофран, норпрамин и др.), нашел практическое применение в качестве антидепрессивного препарата. В связи с активностью дезметилимипрамина при синтезе новых антидепрессантов стали получать не только третичные амины, подобные по структуре боковой цепи имипрамину, но и вторичные амины, подобные дезметилимипрамину.

Ниже приведены формулы антидепрессантов, сохраняющих иминодибензильное (дибензоазепиновое) ядро имипрамина, но у которых модифицирована боковая цепь. У тримипрамина<sup>1</sup> (тримепримин, тримипримин, сурмонтил, сапилент и др.) разветвлена алкильная часть боковой цепи, у лофепрамина (лопрамин, гамонил) заменена на более сложный радикал одна из метильных групп при атоме азота боковой цепи; у хинупрамина алкаминовая цепь заменена на циклическую алкаминовою систему хинуклидина, причем количество метиленовых групп между атомами азота гетероцикла и боковой цепи со-

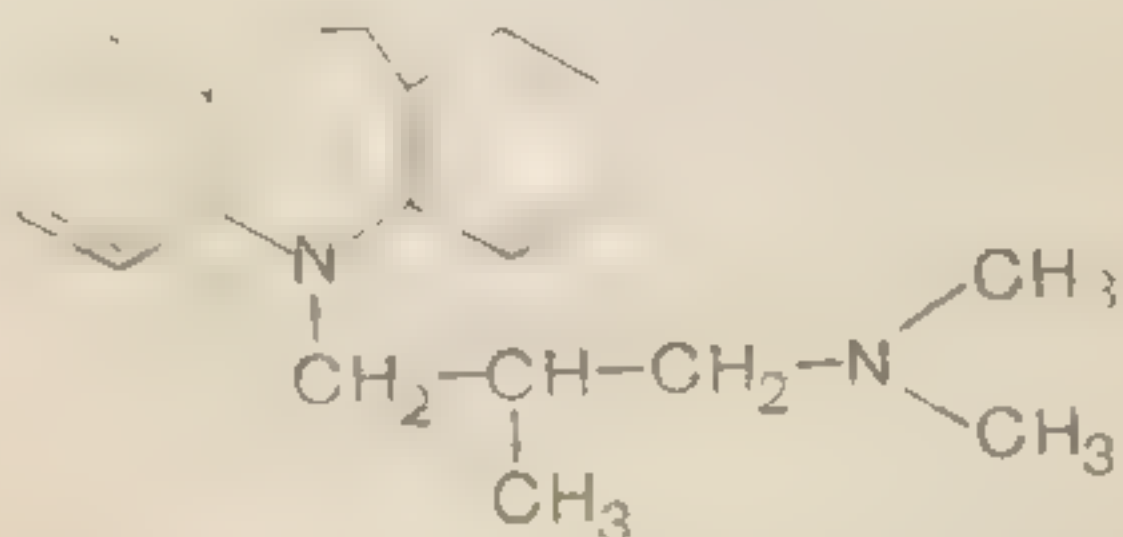
<sup>1</sup> Здесь и в дальнейшем первыми приведены международные непатентованные названия препаратов, а в скобках — синонимы. Для оригинальных отечественных препаратов первыми приведены отечественные названия.



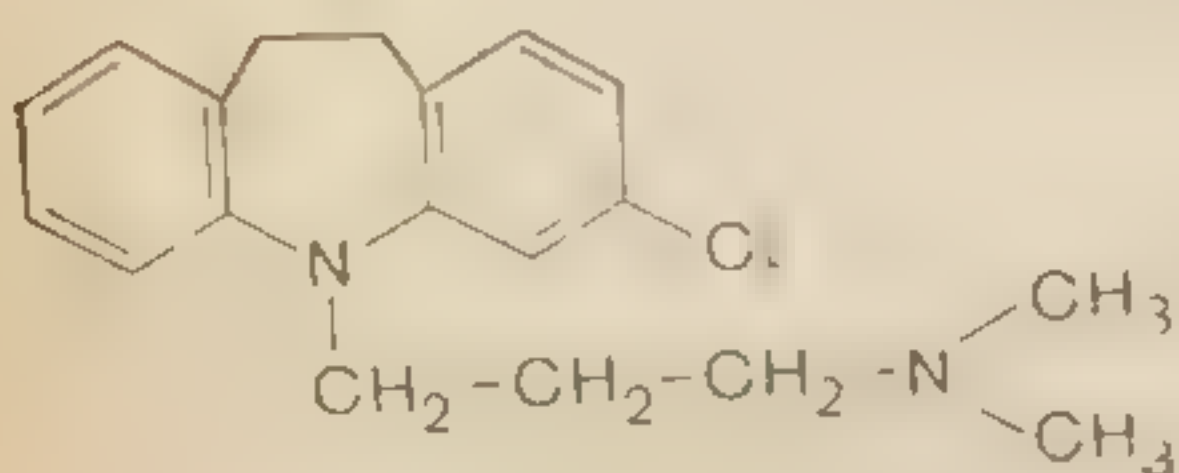
кращено с трех до двух. Кломипрамин (или хлоримипрамин, анафранил) отличается от имипрамина тем, что (подобно аминазину) содержит в молекуле атом хлора. Что касается метапрамина, то к его иминодибензильному кольцу присоединена метиламинная группа, а боковая цепь при атоме азота заменена на группу  $\text{CH}_3$ .



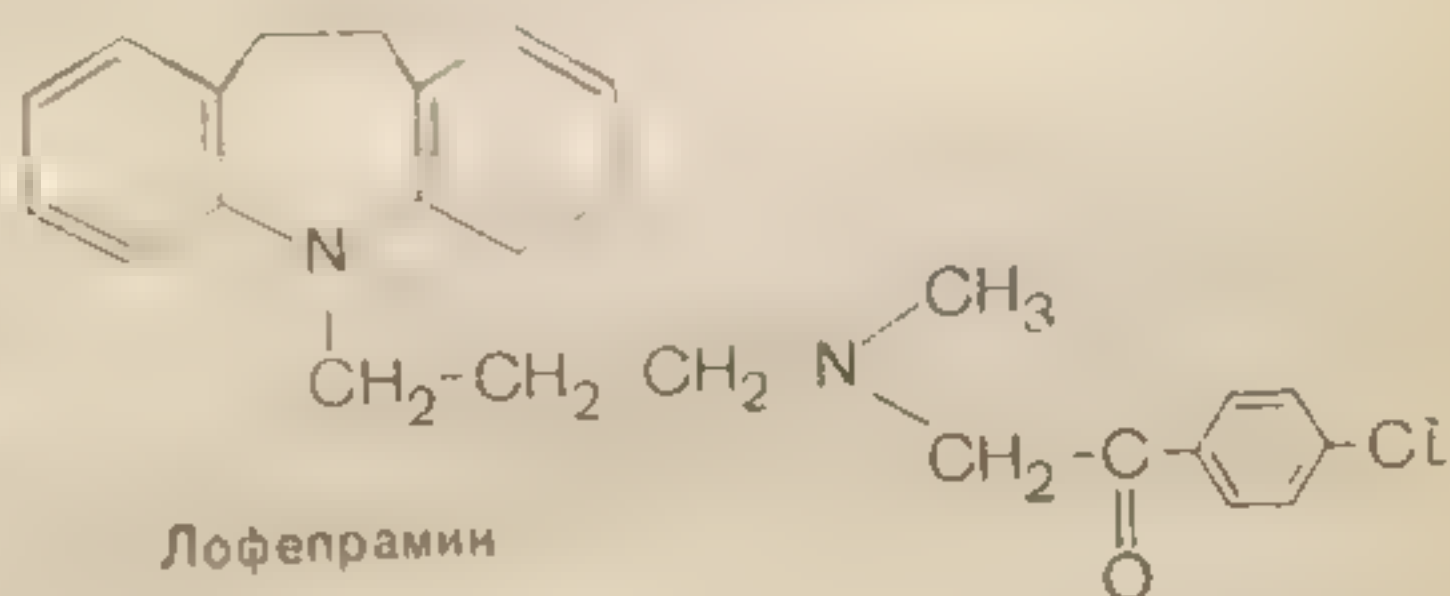
Имипрамин



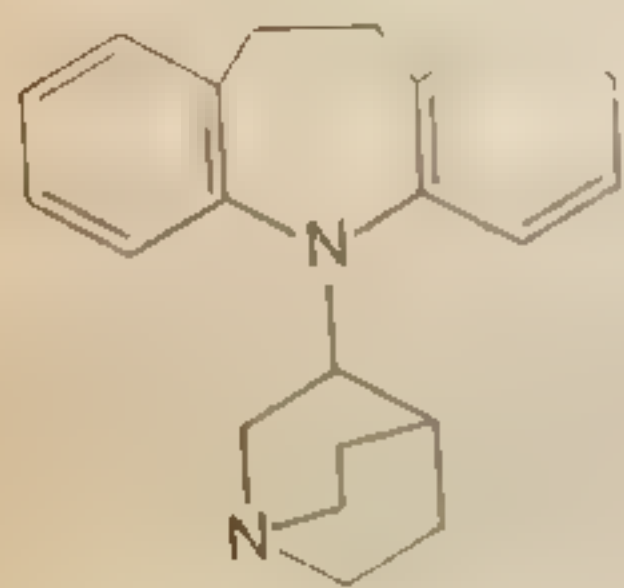
Тримипрамин



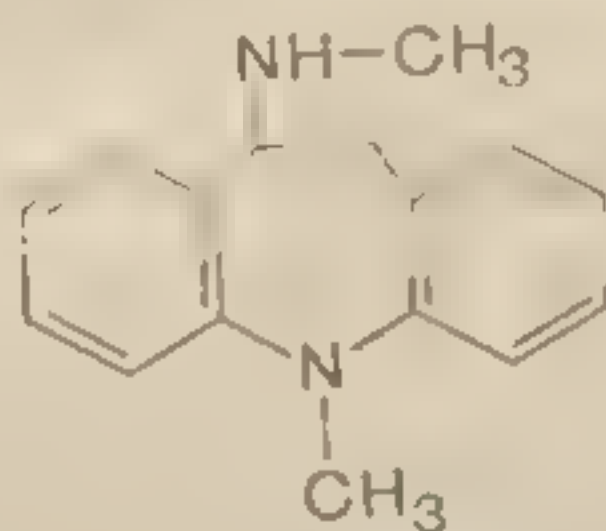
Кломипрамин



Лофепрамин



Хинупрамин



Метапрамин

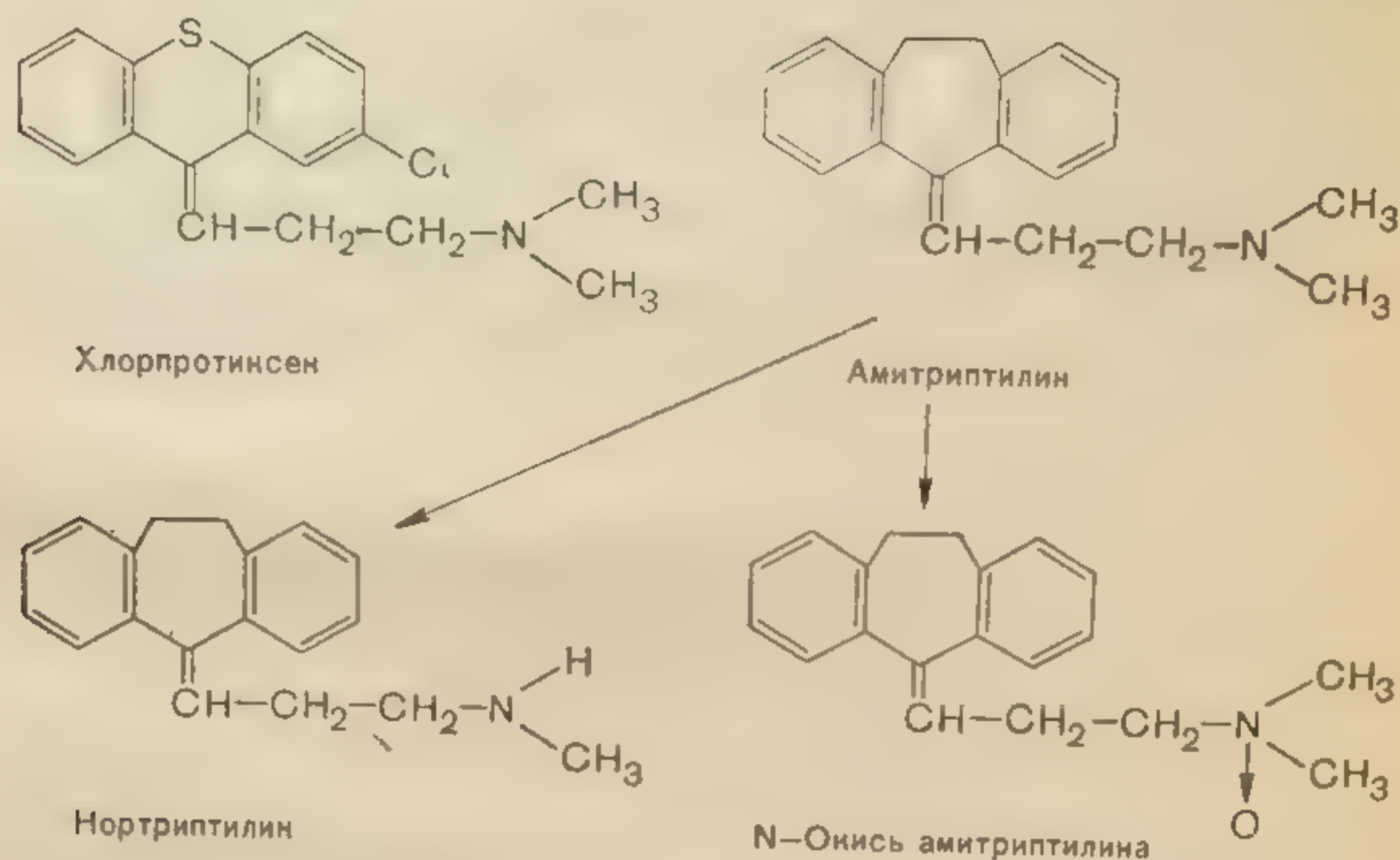
Эти соединения являются, подобно имипрамину, третичными аминами.

Из соединений с измененным гетероциклом наиболее близок к имипрамину амитриптилин (триптизол, дамилен, элавил, лароксал, лароксил, новотриптилин, прогептадиен, триптил и др.). Это 5-(3-диметиламинопропилиден)-10,11-дигидродибензоциклогептен — соединение, отличающееся от имипрамина тем, что гетероциклическая часть молекулы содержит вместо атома азота атом углерода, соединенный с алкаминовой цепью двойной связью. Таким образом, если имипрамин рассматривать как дифениламинное производное, то амитриптилин является соответствующим производным дифенилметана.

Принцип синтеза амитриптилина был таким же, как при модификации молекулы аминазина, приведшей к получению нового нейрорептика (обладающего элементами антидепрессив-



ного действия) хлорпротиксена (тарактан, труксал, труксил и др.). Амитриптилиновым аналогом дезметилимипрамина (вторичный амин) является метаболит амитриптилина — нортриптилин (дезметиламитриптилин, авентил, нортрен, нортрилен, нортрилин и др.). Предложена для применения в качестве антидепрессанта также N-окись амитриптилина (амитриптилин-оксид).



Дальнейшие модификации молекулы имипрамина и амитриптилина привели к получению ряда других трициклических антидепрессантов (табл. 2).

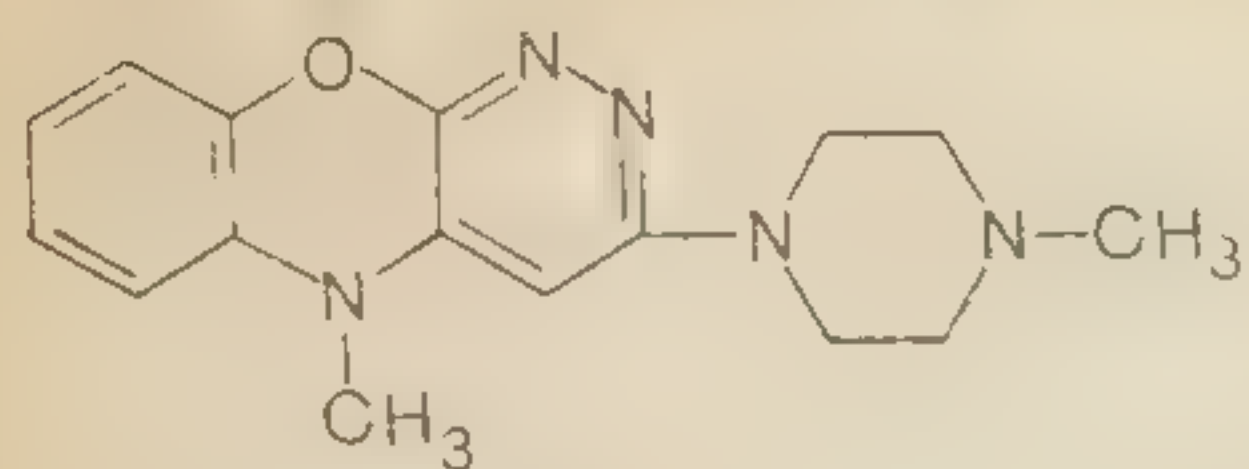
Из приведенных в табл. 2 трициклических антидепрессантов наиболее широкое применение получили отечественный препарат азафен и зарубежные препараты доксепин (синекван, синкван, адапин, докседин, новоксапин и др.), опипрамол (инсидон, опрамол, прамолон и др.), дибензепин (новерил, неодил и др.), досулепин (протиаден, дотиепин), мелитрацен (траусабун, адеприл, диксеран, метакрасил и др.), а также протриптилин (конкордин, амиметилин, триптил и др.), ноксиптилин (агедал, дибензоксин и др.), иприндол (праминдол, приндол, галатур, тертран и др.). Фторацизин применяется как антидепрессант и антипаркинсоническое средство.

У всех приведенных в табл. 2 антидепрессантов гетероциклическая часть молекул в той или другой степени изменена по сравнению с имипрамином и амитриптилином.

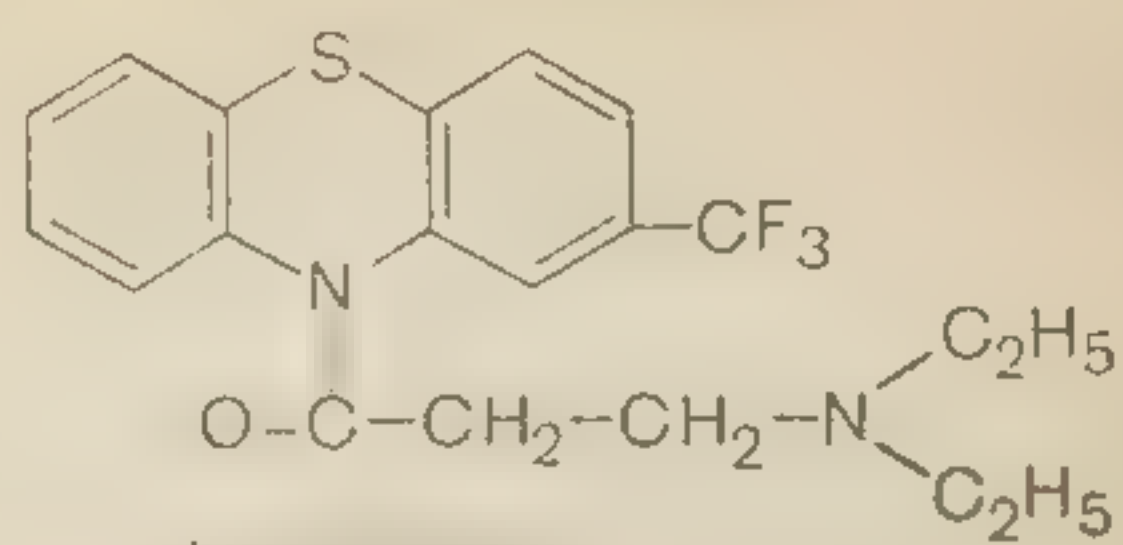
По строению боковой цепи молекулы иприндола, синтамила и энпразина не отличаются от молекул имипрамина. У опипрамола диметиламинный радикал боковой цепи заменен на оксиэтилпиперазиновую группу (подобно строению боковой цепи фенотиазиновых нейролептиков — этаперазина, фторфеназина и др.), а у меквитазина (метаплексан, примилан, вигиган и др.) две метиленовые группы и диметиламинная группа боковой цепи являются частью бициклической системы хинукли-



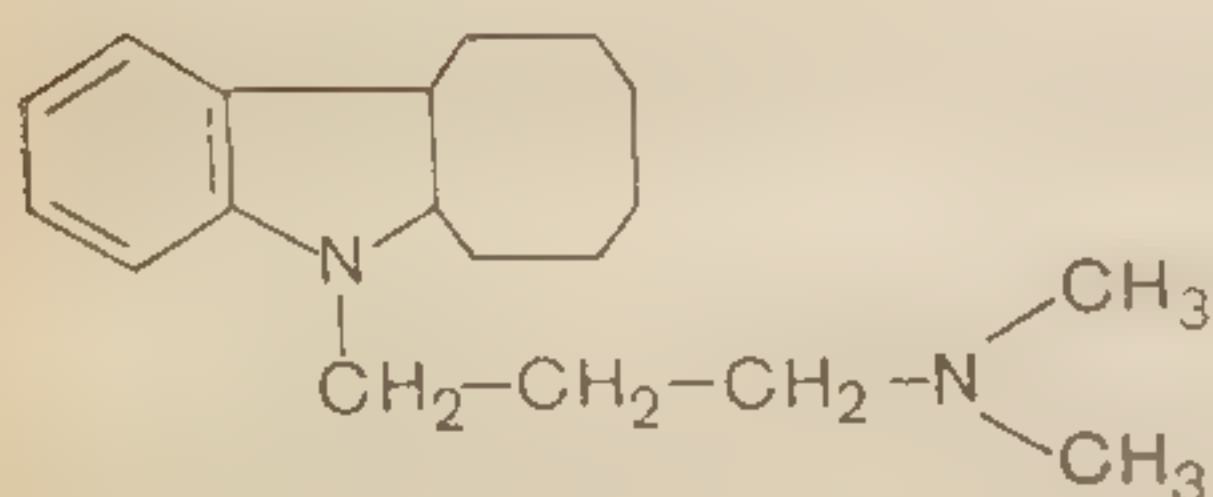
Таблица 2. Трициклические антидепрессанты разной структуры



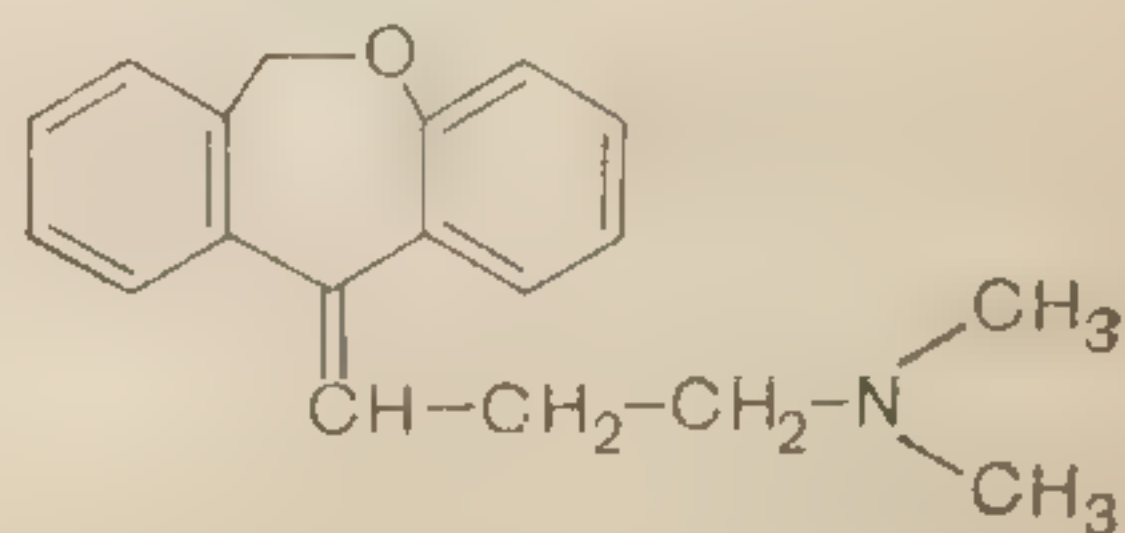
Азафен



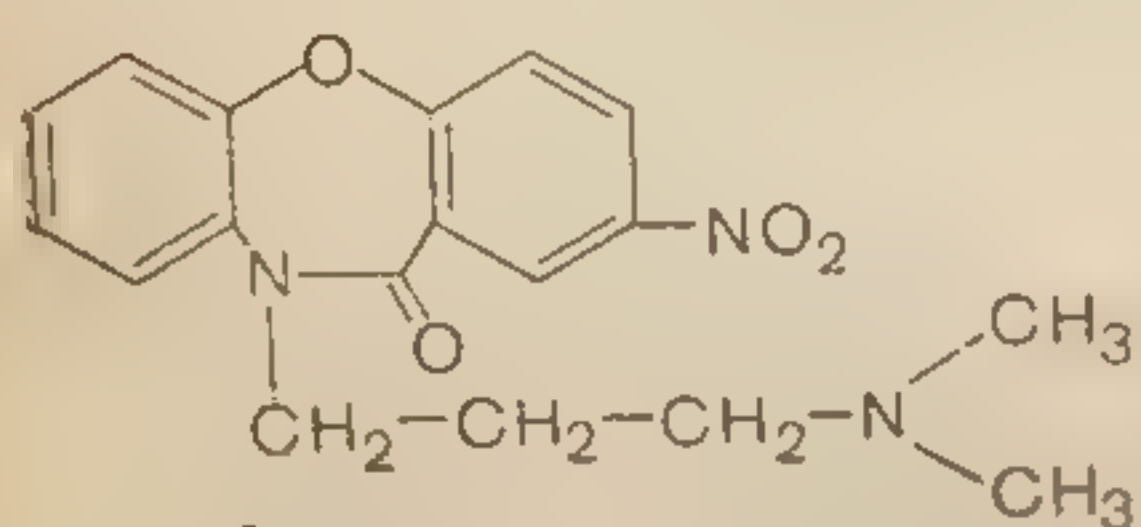
Фторацизин



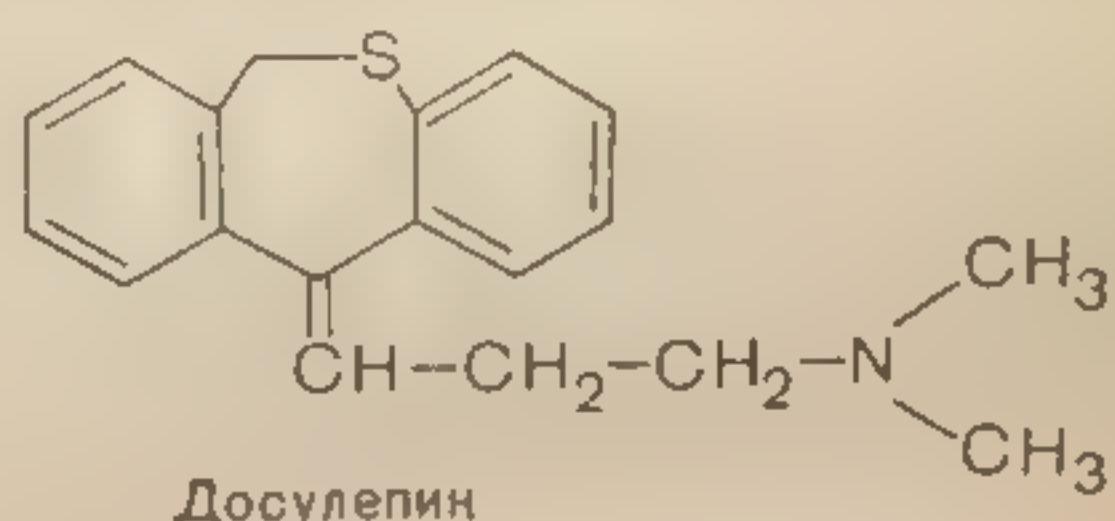
Иприндол



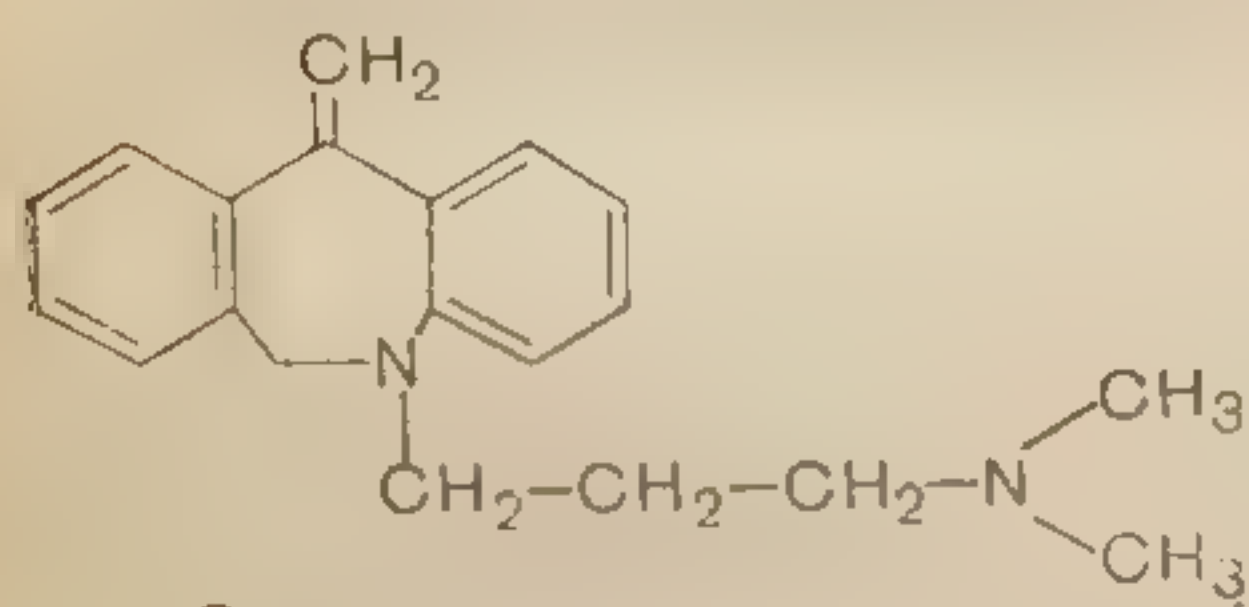
Донсепин



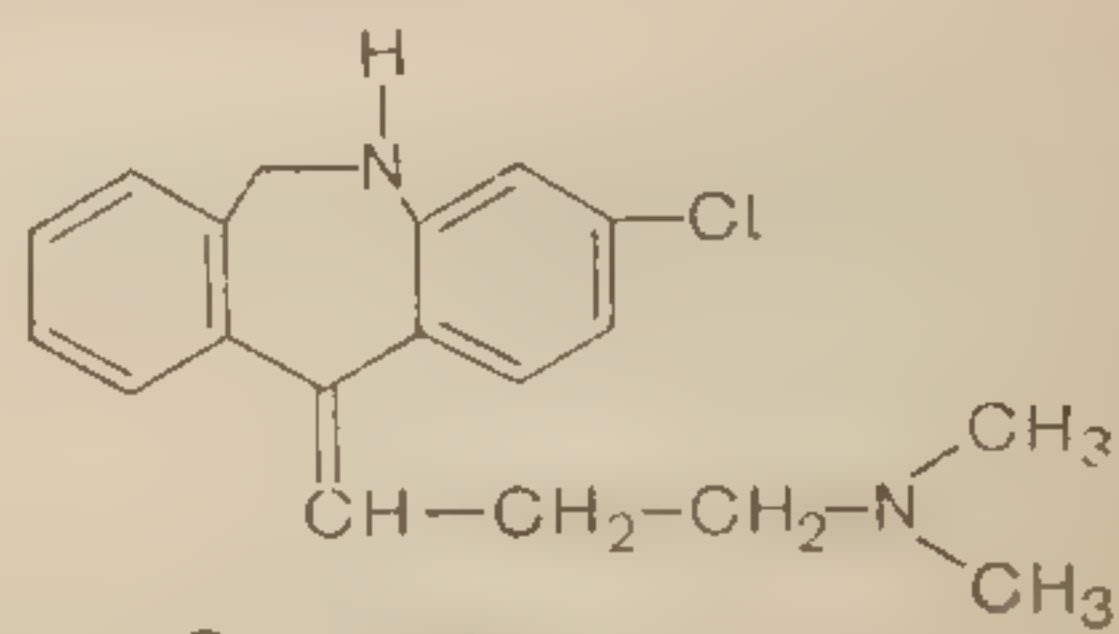
Синтамил



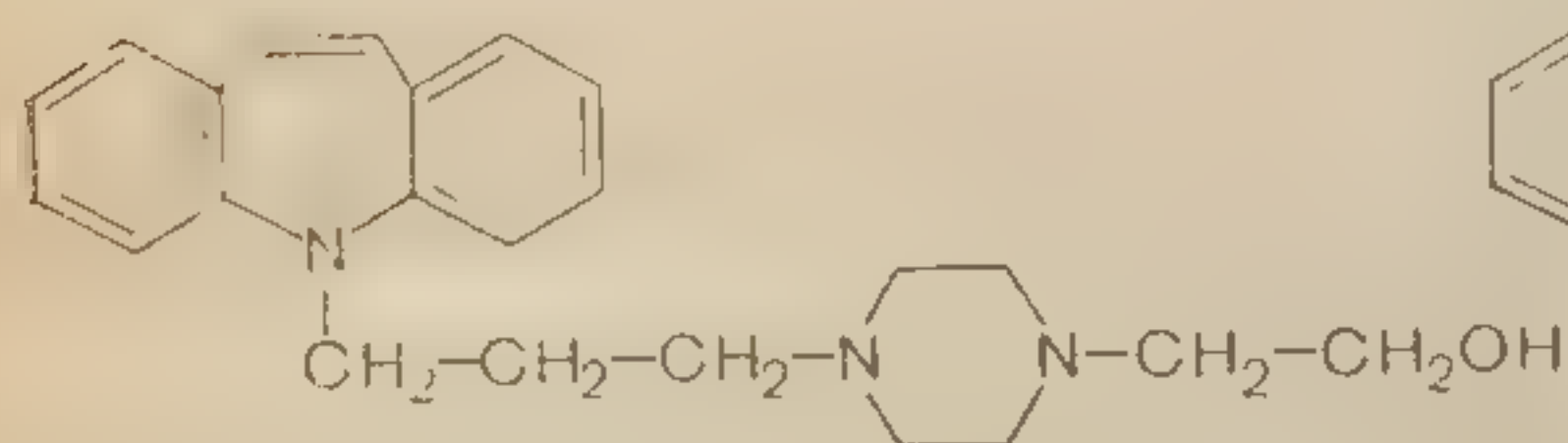
Досулепин



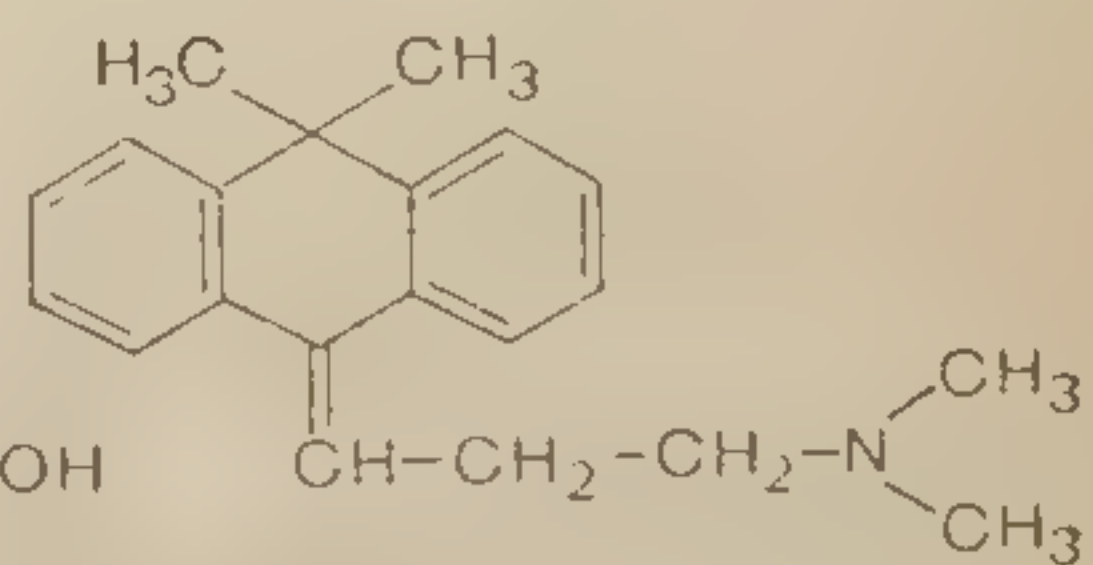
Энпразепин



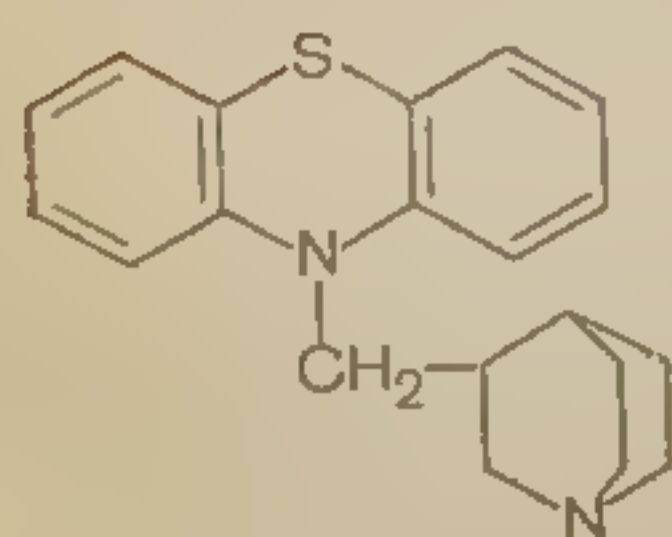
Эланзепин



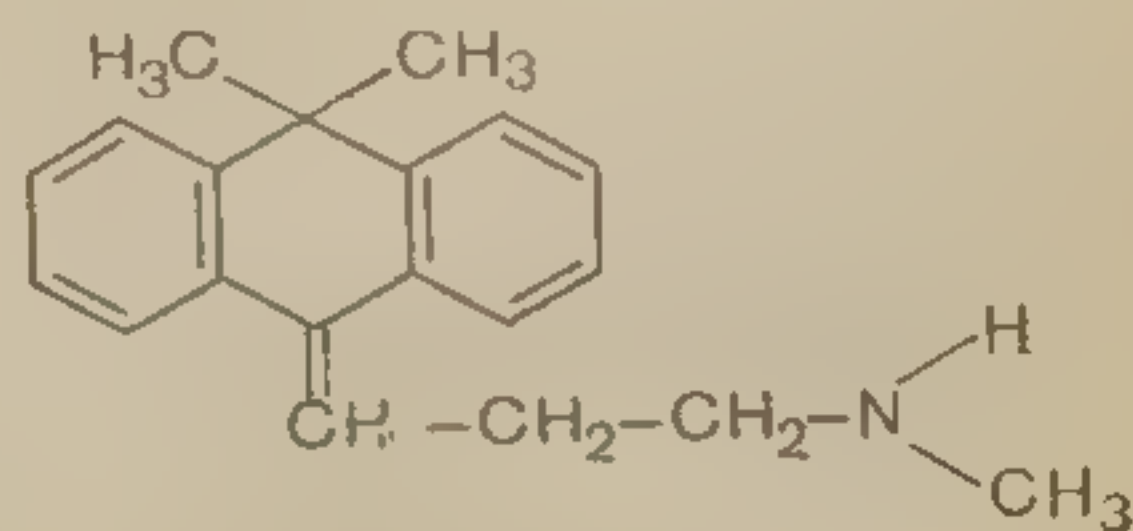
Опипрамол



Мелитрацен



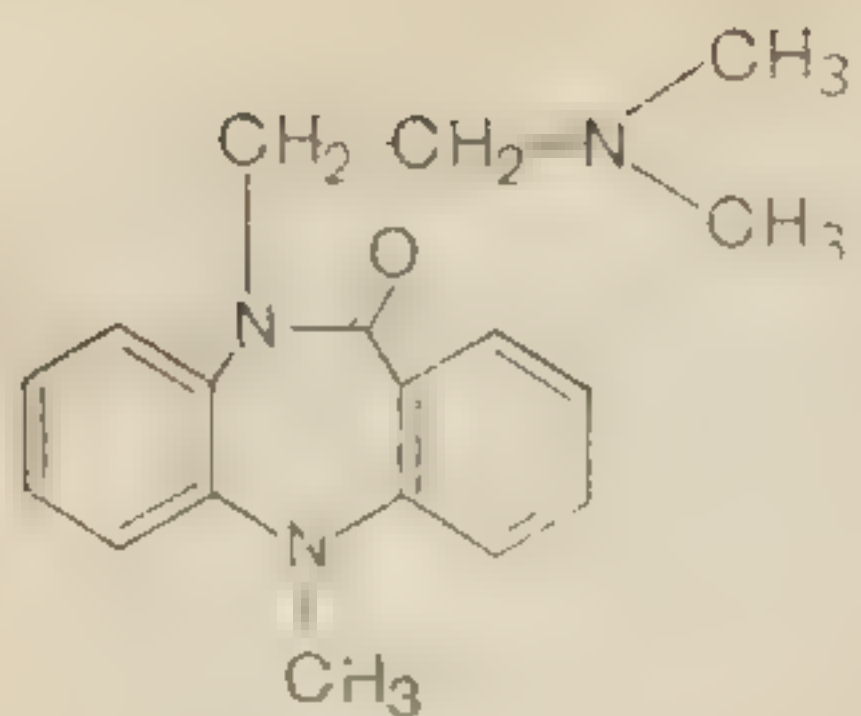
Менвитазин



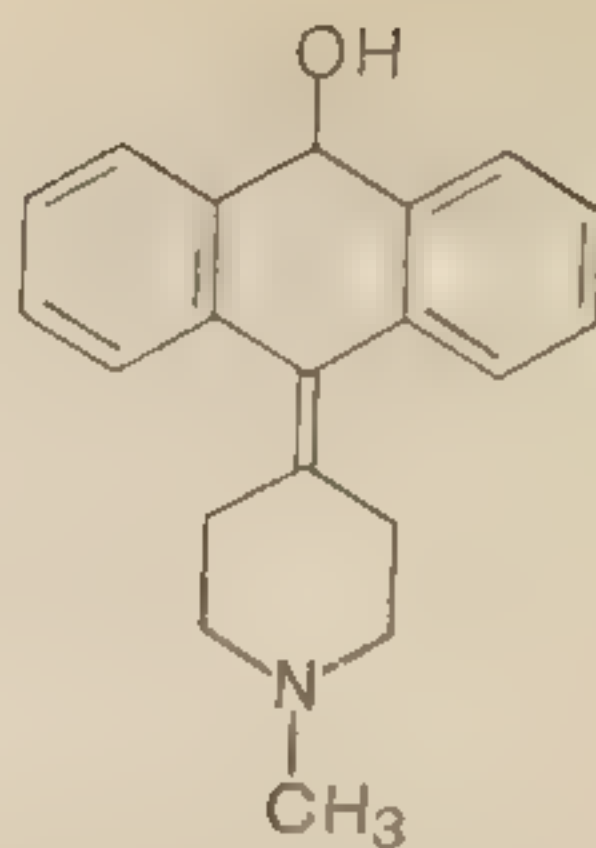
Литрацен



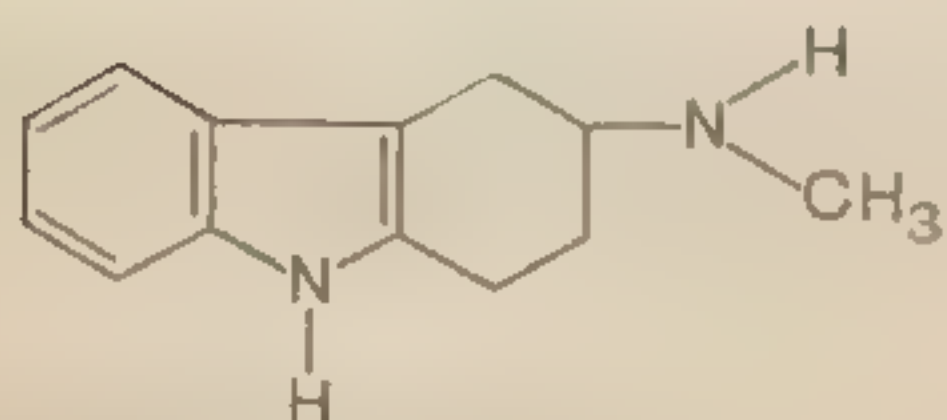
Продолжение



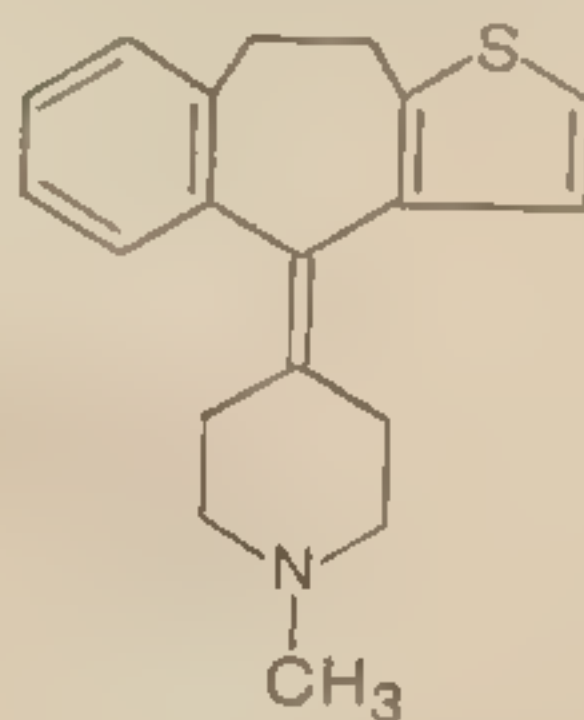
Дибензепин



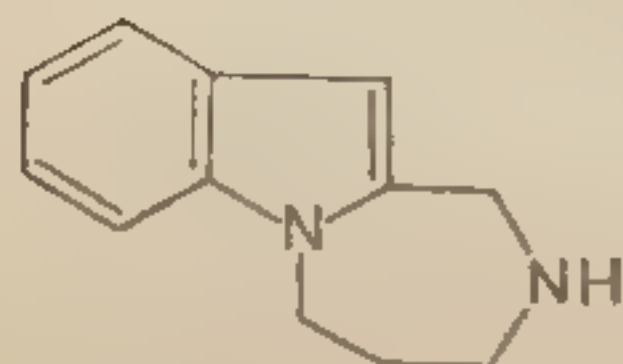
Данитрацен



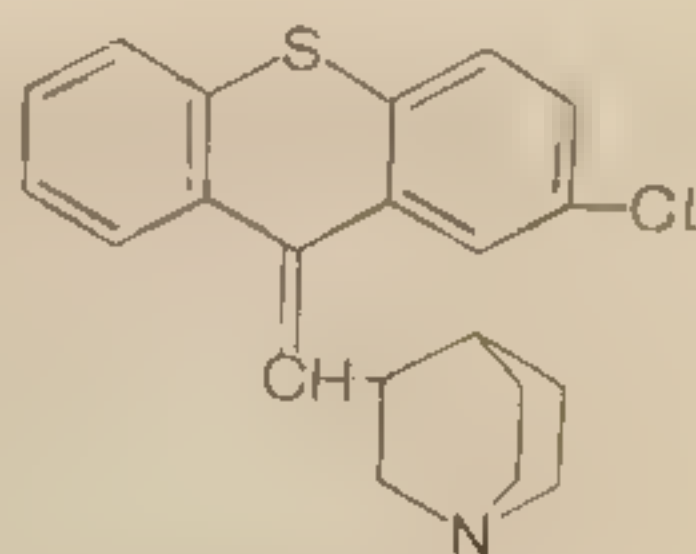
Циклиндол



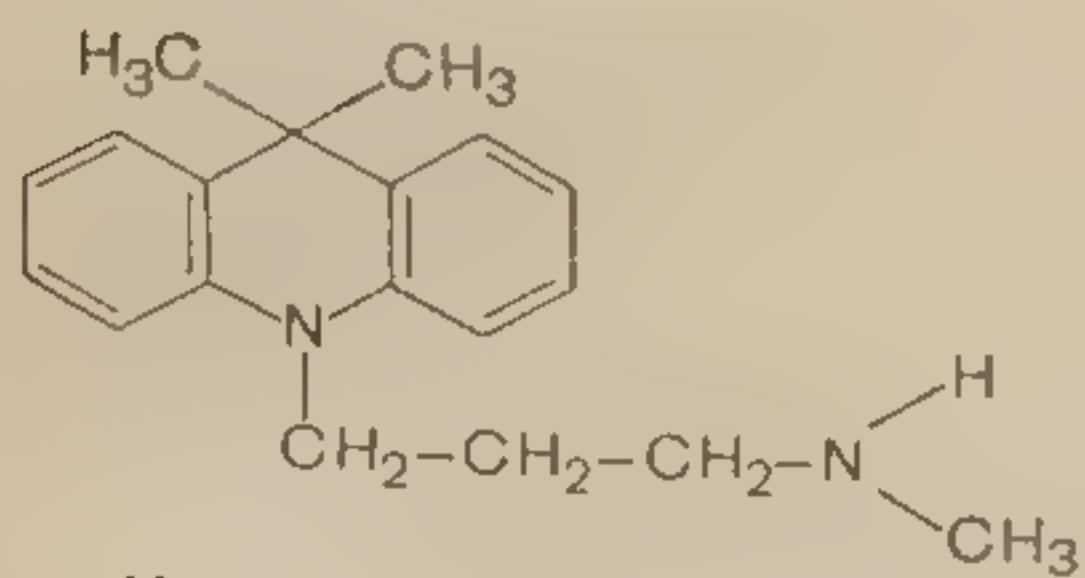
Пизотифен



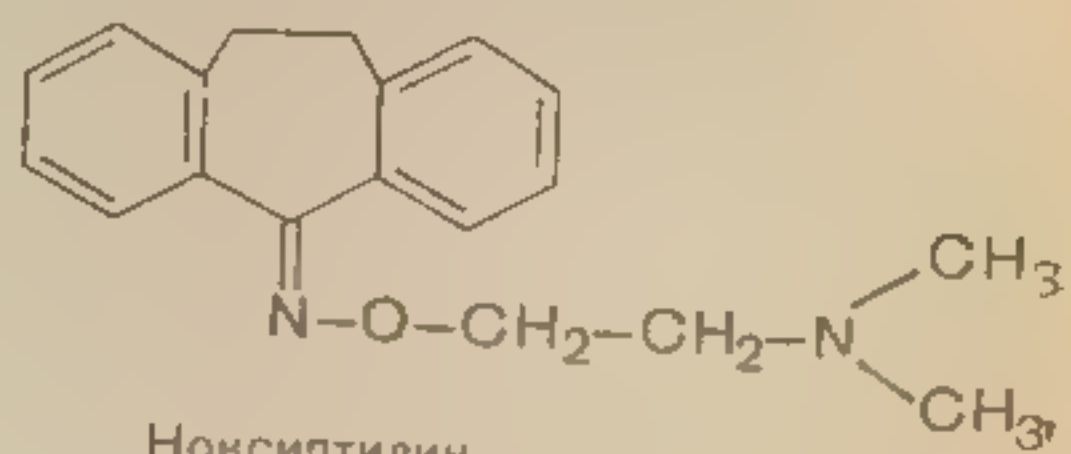
Азепиндол



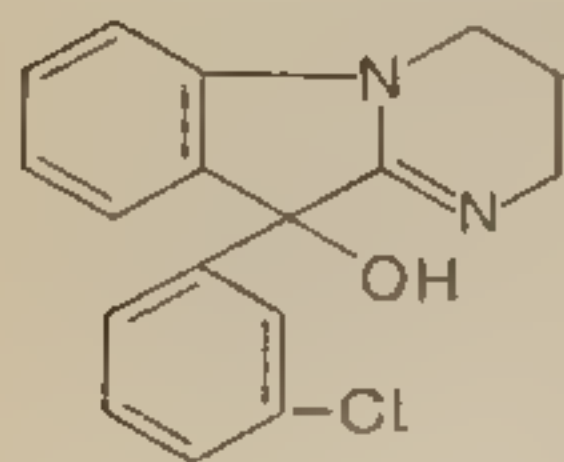
Нунлотиксен



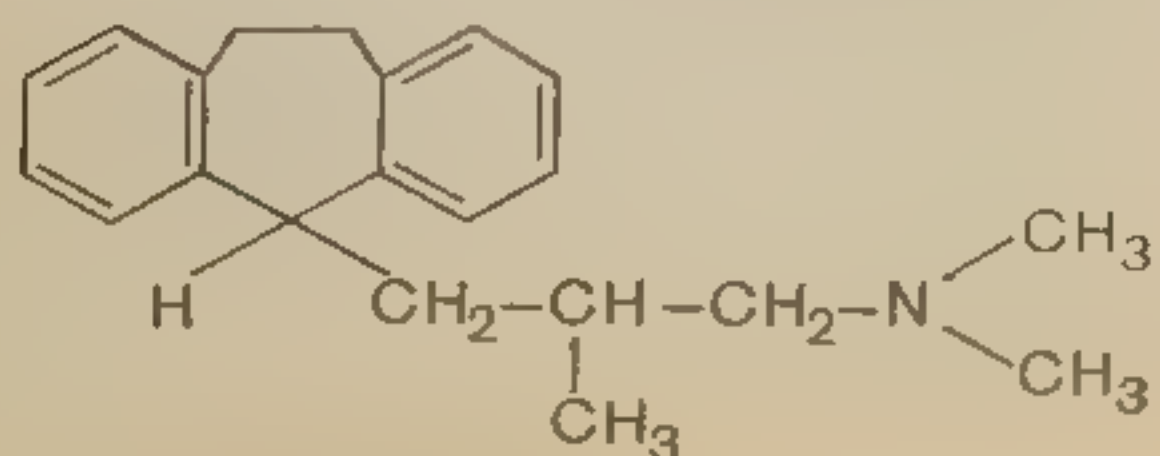
Монометанрин



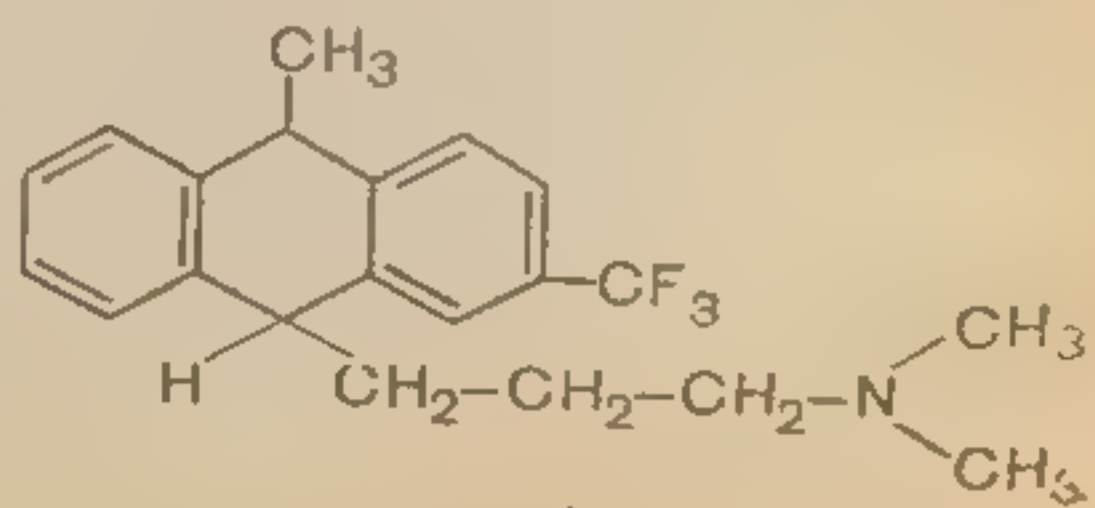
Нонсиптилин



Цинлазиндол

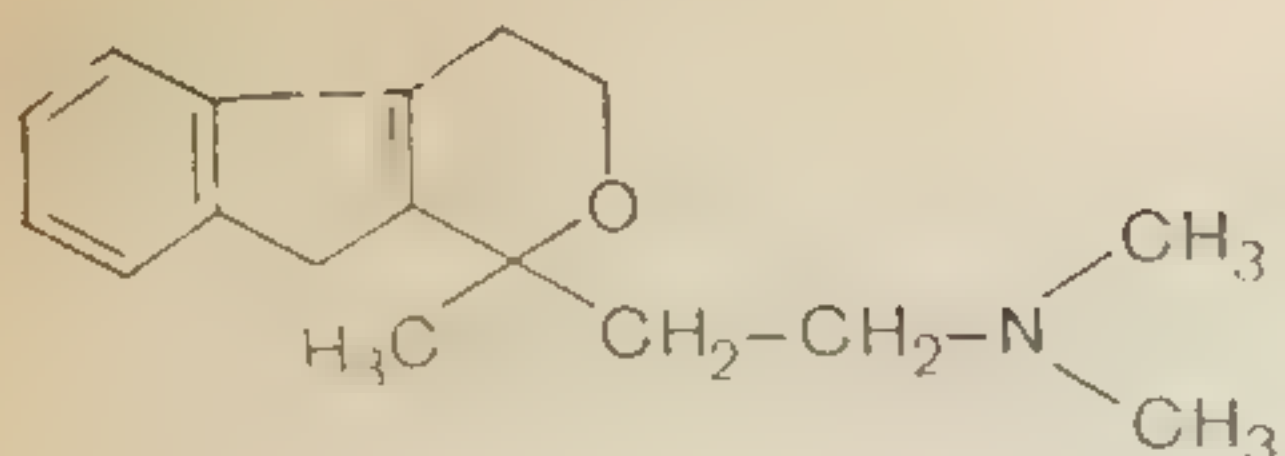


Бутриптилин

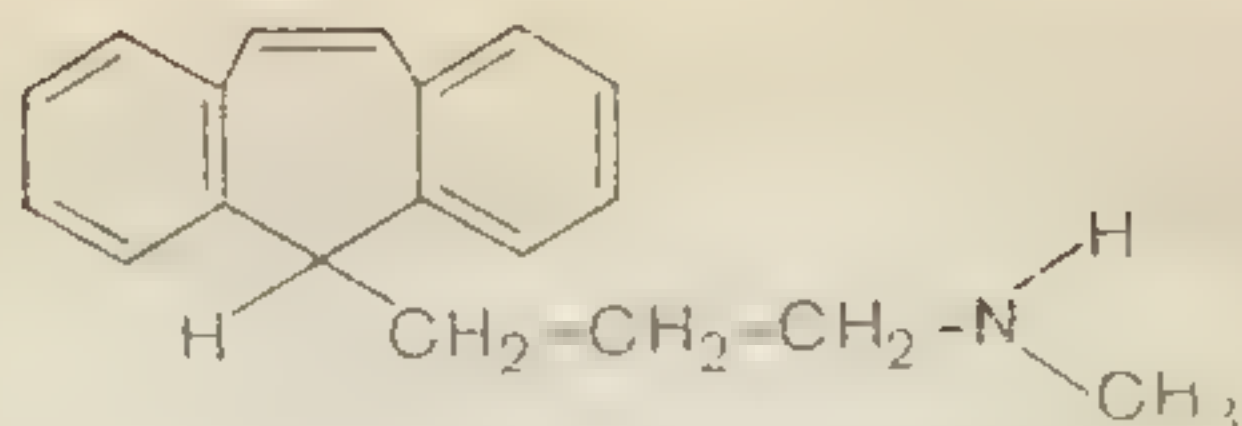


Флуотрацен

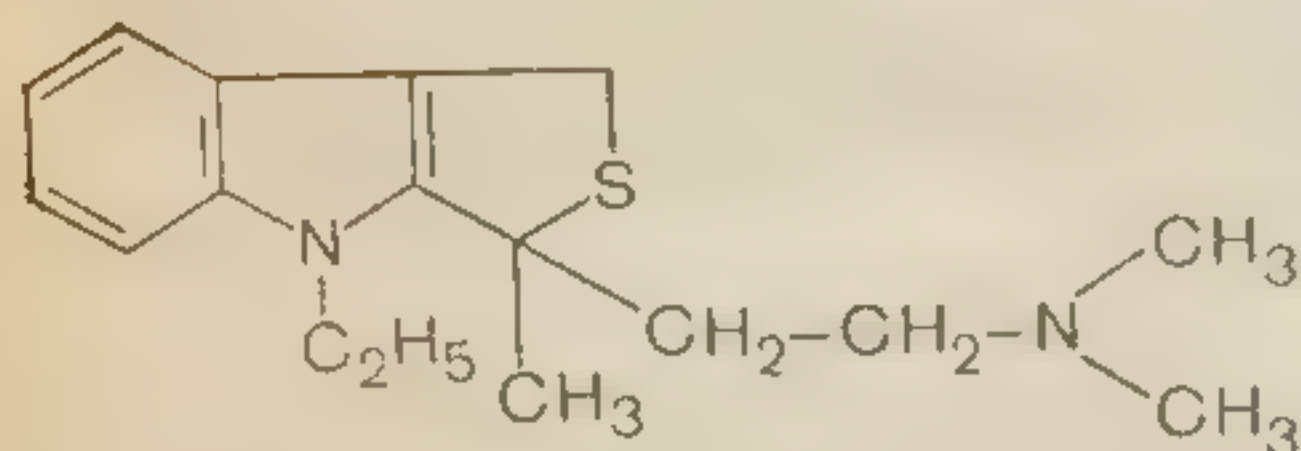




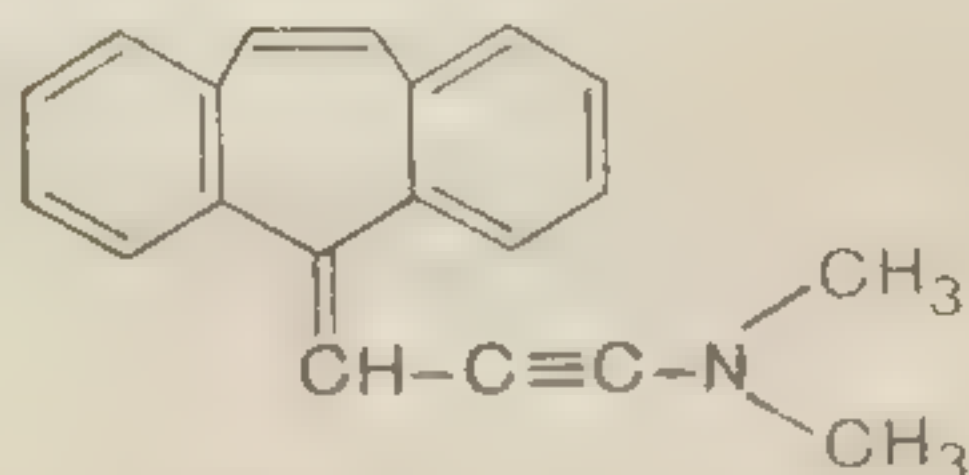
Пирандамин



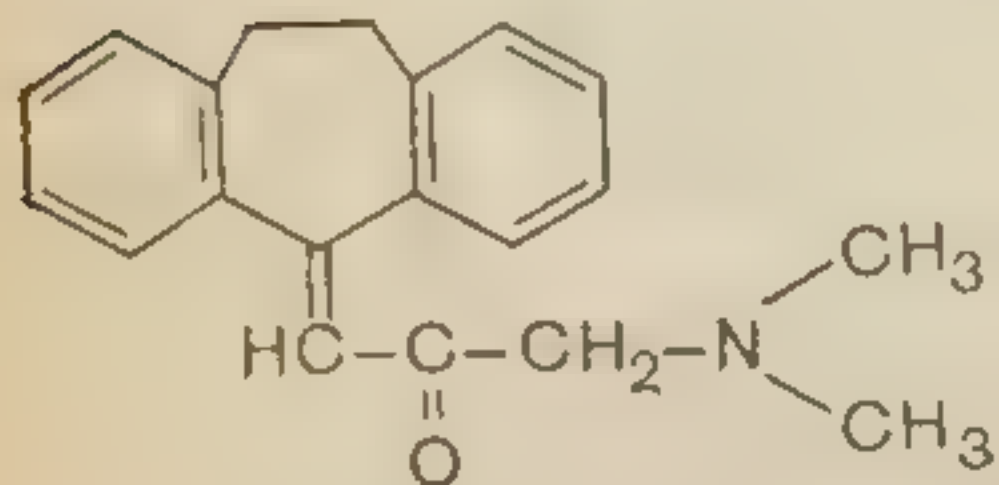
Протриптилин



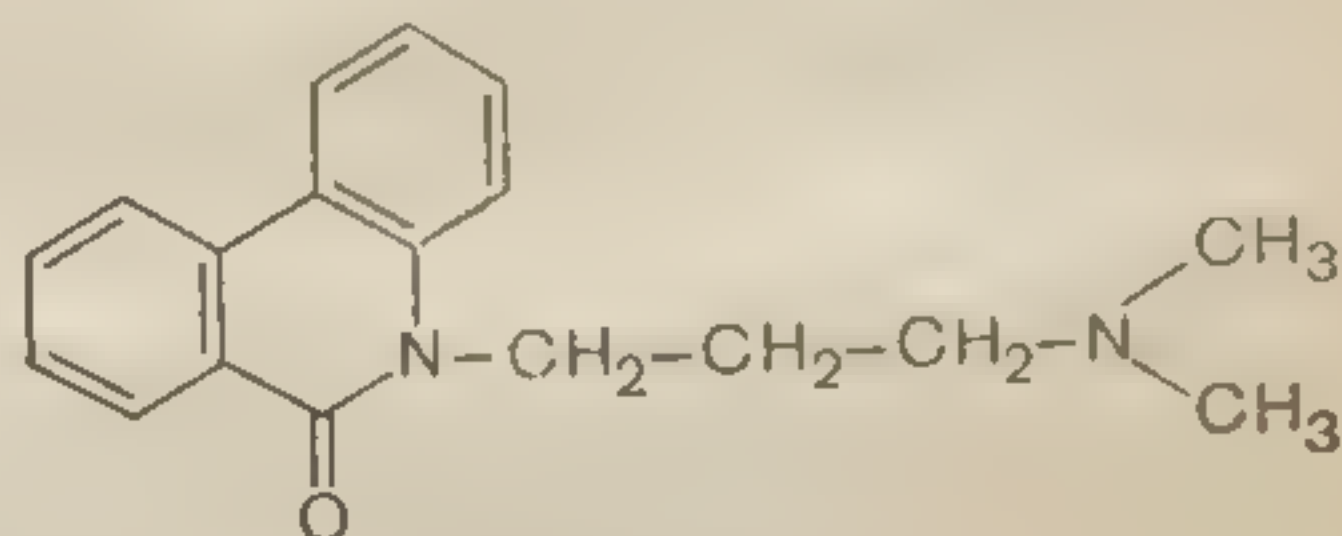
Тандамин



Интриптилин

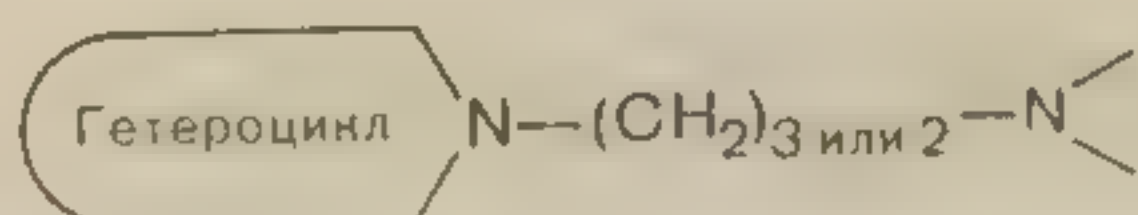


Нотриптилин



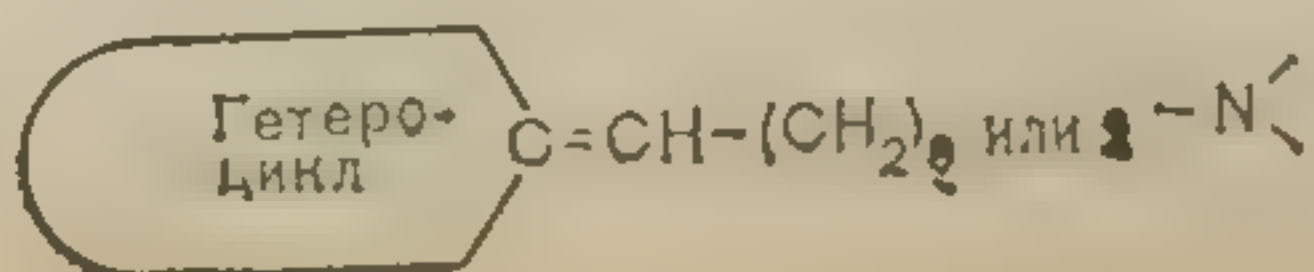
Фонтридон

дина. У дибенземина расстояние между атомами азота боковой цепи и гетероцикла сокращено с трех метиленовых групп до двух. По структуре эти препараты сохраняют основной принцип строения молекулы имипрамина: они имеют трициклическое азотсодержащее ядро, и азот гетероцикла связан с азотом боковой цепи тремя (а в отдельных случаях двумя) метиленовыми группами с замещенной аминогруппой боковой цепи:



Существенно отличаются от имипрамина по структуре циклиндол, азепиндол, циклазиндол. Это тоже трициклические соединения, но они могут рассматриваться как усложненные (конденсированные) производные индола.

Большую группу трициклических антидепрессантов, включенных в табл. 2, составляют соединения с гетероциклами, не содержащими центрального атома азота; боковая цепь у них присоединена, как и у амитриптилина, к центральному атому углерода.





К препаратам этой группы относятся доксепин, досулепин, элазеллин, мелитрацен, интриптилин. У данитрацена, пизотифена (пизотилин, сандомигран, санмигран и др.) и нуклотиксена алкаминовая линейная цепь заменена на циклические системы N-метилпиперидина и хинуклизина. Разными вариантами трициклических антидепрессантов являются также азафен, ноксиптилин, бутриптилин (эваден, эвадин), фторацизин, флуотрацен, пирандамин, тандамин. Все эти соединения являются третичными аминами, а протриптилин и литрацен — монометильными соединениями, вторичными аминами.

Новым трициклическим антидепрессантом, ингибирующим обратный нейрональный захват моноаминов (норадреналина и серотонина), является амоксапин. По химической структуре [2-хлор-11-(1-пиперазинил)дibenзо[b, f](1,4)оксазепин] амоксапин имеет элементы сходства с синтамилом (табл. 2).

Несмотря на то что все перечисленные антидепрессанты являются трициклическими соединениями, они не могут рассматриваться как единая фармакологическая группа. Отдельные препараты этой группы в той или другой мере различаются по характеру действия. Существенно, в частности, отличается от имипрамина, амитриптилина и других близких к ним по действию антидепрессантов иприндол. В связи с тем, что он не оказывает характерного для «типичных» трициклических антидепрессантов тормозящего влияния на нейрональный захват моноаминов (см. с. 90), он отнесен к группе так называемых атипичных антидепрессантов.

### 3. Антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы

Моноаминоксидаза (МАО; моноамин: кислород-оксиредуктаза, дезаминирующая; КФ 1.4.3.4) является специфическим ферментом, катализирующим окислительное дезаминирование моноаминов. Этот фермент играет ведущую роль в метаболизме и инактивации норадреналина, дофамина, серотонина и других моноаминов, участвующих в регуляции функций центральной нервной системы.

МАО находится в разных органах и тканях, в том числе и в мозге, печени, почках, тромбоцитах. Субстратами МАО являются первичные, вторичные и частично третичные амины. Четвертичные амины МАО не окисляет. Фермент содержится в разных структурах мозга, в том числе в коре. Наибольшая его активность обнаружена в гипоталамусе, таламусе, продолговатом мозге, меньшая — в мозжечке и мозолистом теле. Распределение его в структурах мозга в общем коррелирует с распределением моноаминергических нейромедиаторов.

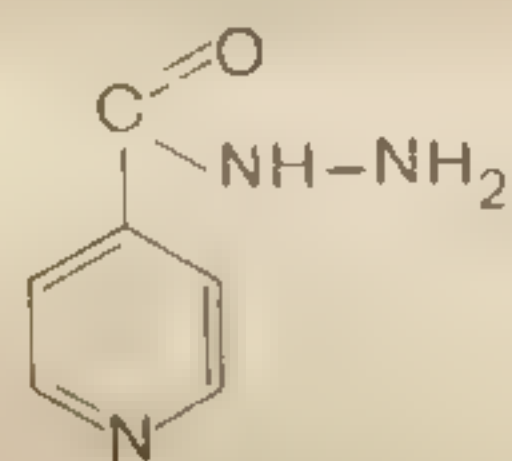


В нервных окончаниях МАО локализуется главным образом в митохондриях и в небольших количествах в везикулах. Частично МАО содержится также в области постсинаптических мембран (см. рис. 2) и в глиальных клетках.

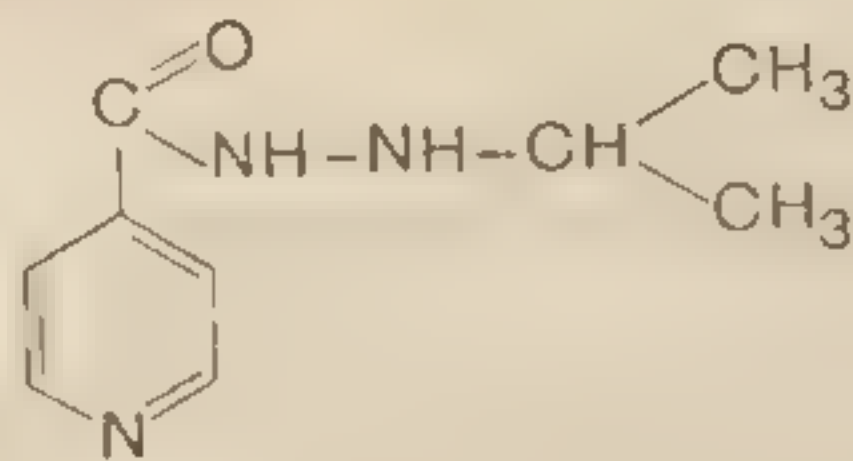
В настоящее время установлено, что существуют разные формы МАО, различающиеся по свойствам и способности деаминировать различные моноамины [Горкин В. З. и др., 1967; Горкин В. З., 1976, 1981; Johnston J., 1968]. МАО типа А — избирательно деаминирует серотонин, норадреналин, норметадреналин, а специфическими субстратами для МАО типа Б являются β-фенилэтиламин и бензиламин. Дофамин, тирамин, триптамин деаминируются обоими типами МАО.

Различные химические вещества способны ингибировать активность МАО. В последние годы обнаружены вещества, являющиеся избирательными ингибиторами разных форм МАО — типа А и типа Б.

До 50-х годов ингибиторы МАО применения в качестве лекарств не имели; интерес к их использованию возник после 1951 г., когда в ряду производных гидразина были получены противотуберкулезные препараты — гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид) и его изопропильный аналог — ипрониазид (марсилид, марсалид, ипронид).



Изониазид



Ипрониазид

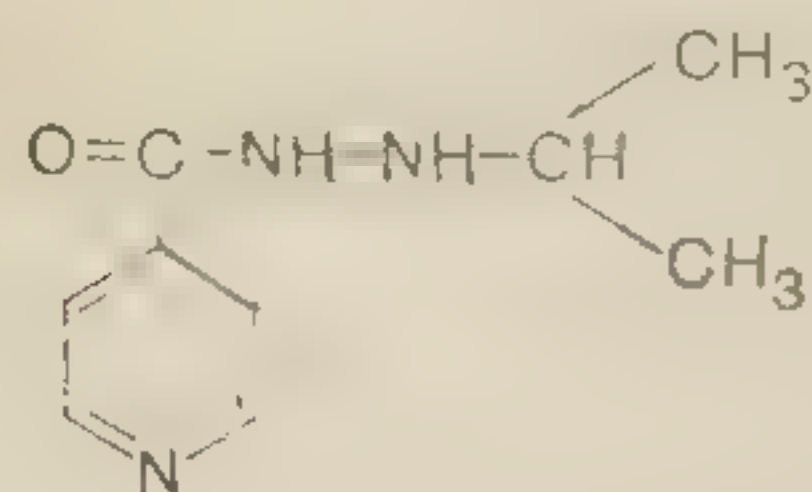
При применении для лечения туберкулеза изониазида у некоторых больных наблюдалось улучшение настроения, а ипрониазид вызывал эйфорию и психомоторное возбуждение, в связи с чем была сделана попытка использовать эти препараты в качестве антидепрессантов. Изониазид оказался, однако, малоэффективным, вместе с тем первые клинические испытания ипрониазида показали его антидепрессивную активность. В 1952 г. E. Zeller и др. установили, что ипрониазид является сильным ингибитором МАО.

В дальнейшем стали накапливаться экспериментальные данные, свидетельствовавшие об обоснованности применения ингибиторов МАО при депрессии. В 1955—1956 гг. после открытия угнетающего действия резерпина на центральную нервную систему было обнаружено, что он уменьшает содержание в ткани мозга серотонина и норадреналина [Brodie B. et al., 1957]. Можно было предположить, что угнетающий эффект связан со снижением содержания в мозге этих нейромедиаторных моноаминов и что увеличение их содержания под

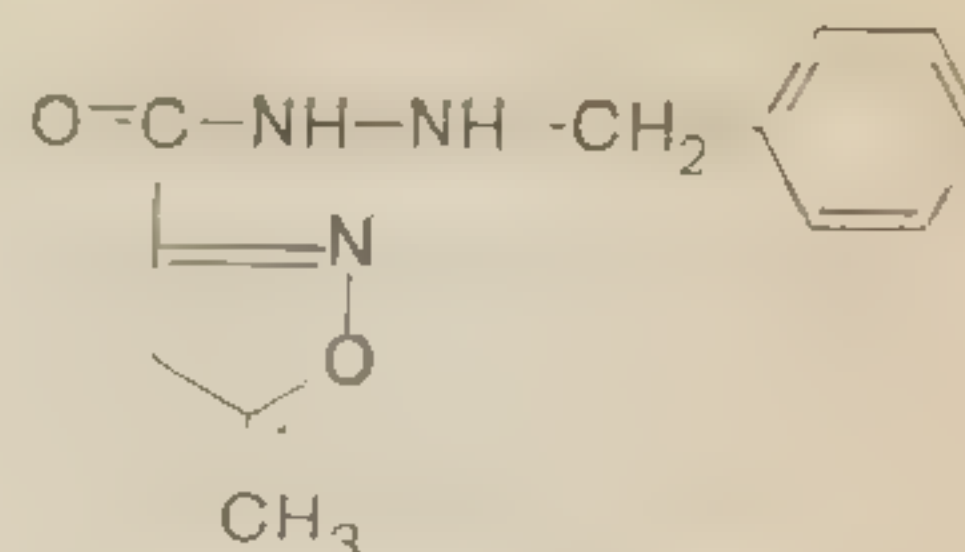


Таблица 3. Антидепрессанты (и некоторые другие соединения), ингибирующие активность моноаминоксидазы (МАО)

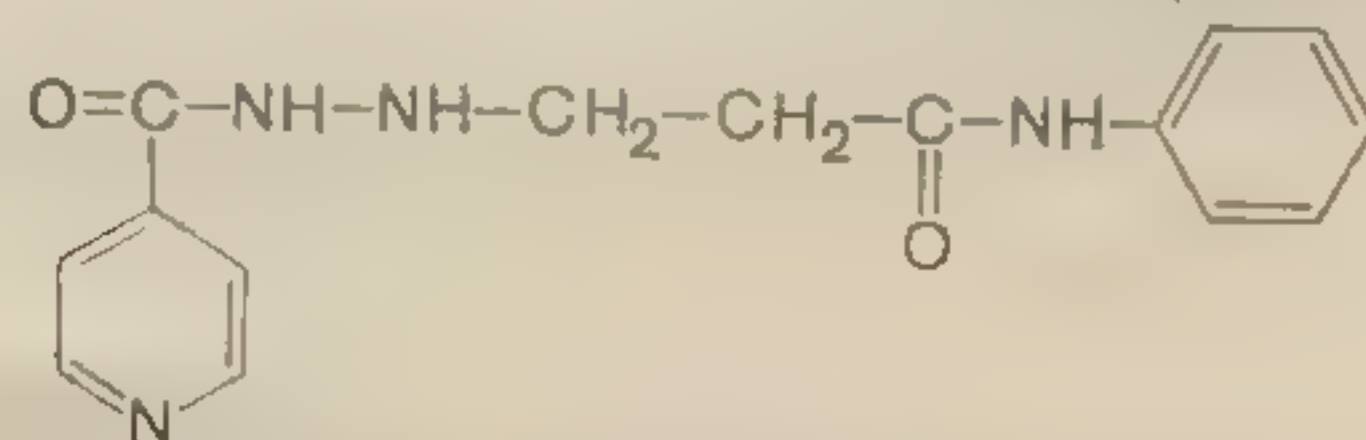
ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИНА



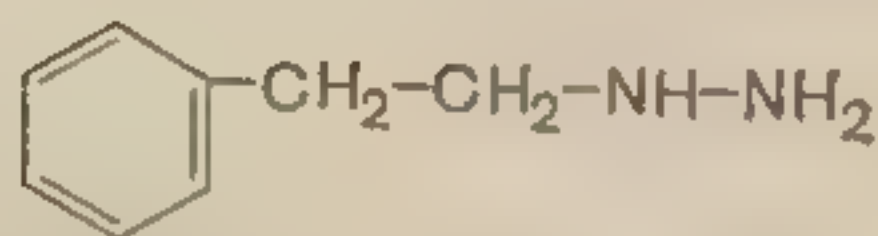
Ипрониазид — 1-изоникотиноил-2-изопропилгидразин



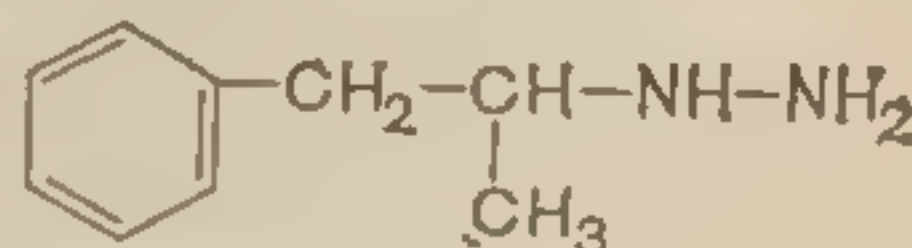
Изонарбонсазид — 1-бензил-2-(5-метил-1-изоксазолилкарбамоил)-гидразин



Ниаламид — 1-изоникотиноил-2-(β-N-бензилкарбамоилэтил)гидразин

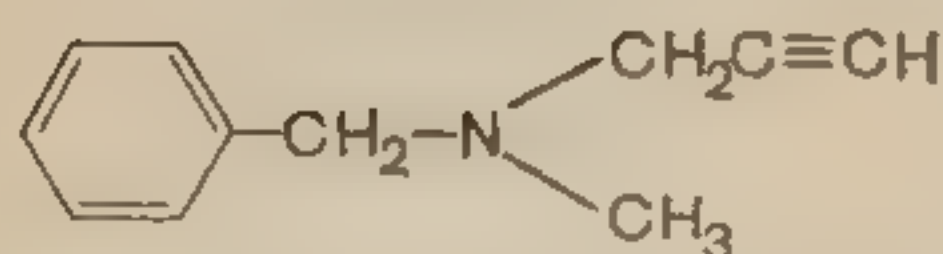


Фенелзин — 2-фенилэтилгидразин

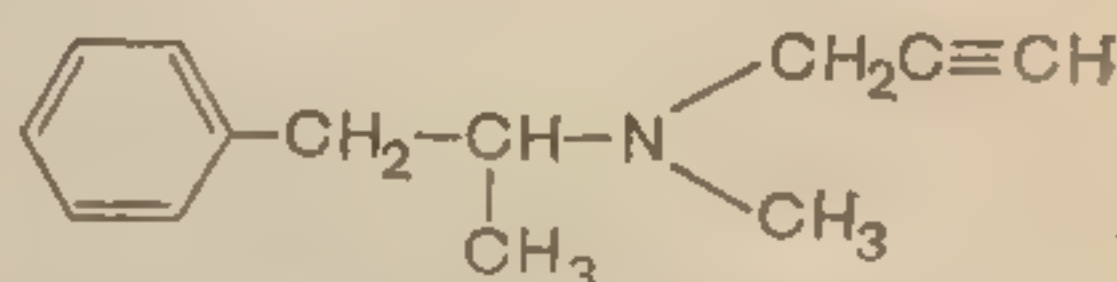


Фенипразин — фенилизопропилгидразин

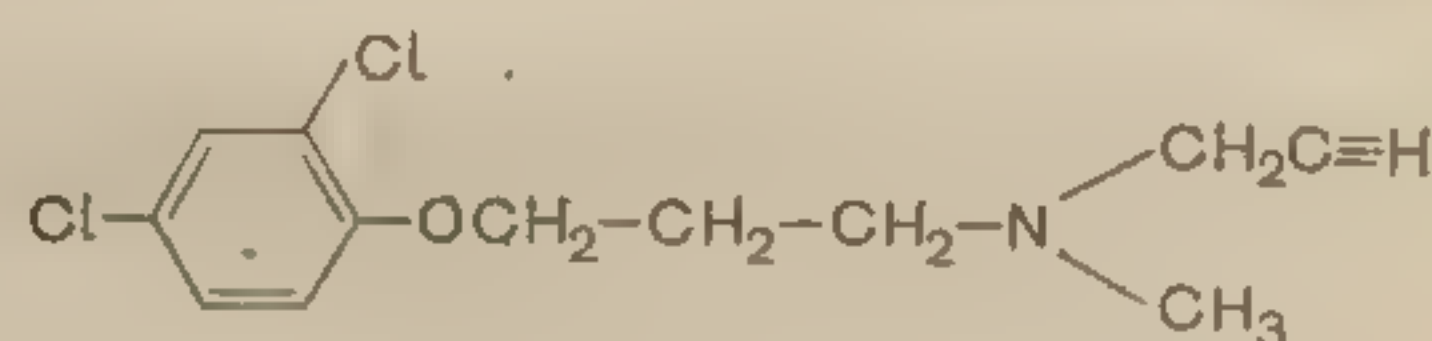
ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПАРГИЛАМИНА



Паргилин — N-бензил-N-метил-2-пропинамин

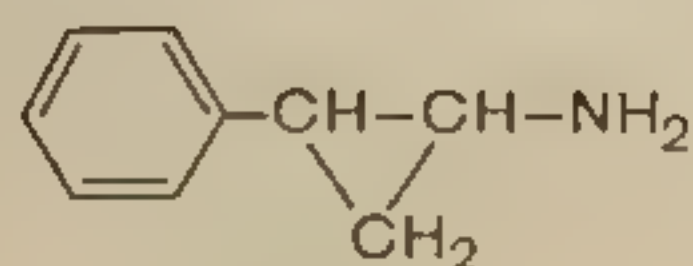


Депренил — 2-фенил-1-метил-N-метил-пропинамин

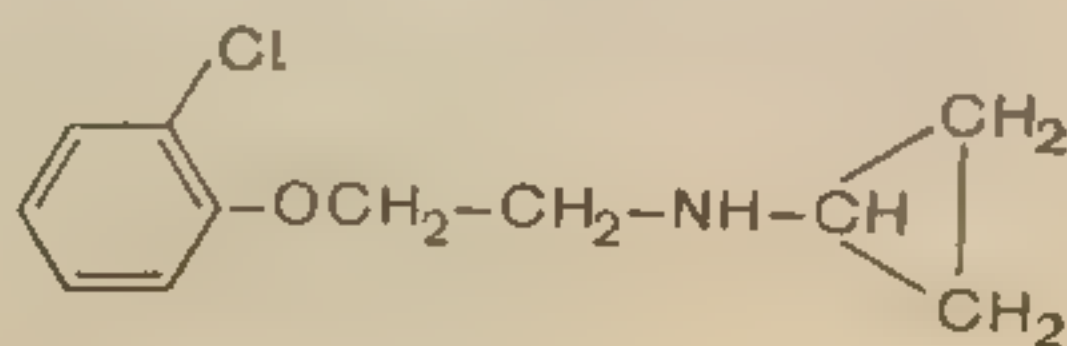


Хлоргилин — 2,4-хлорфеноксипропил-N-метилпропинамин

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОПРОПИЛАМИНА



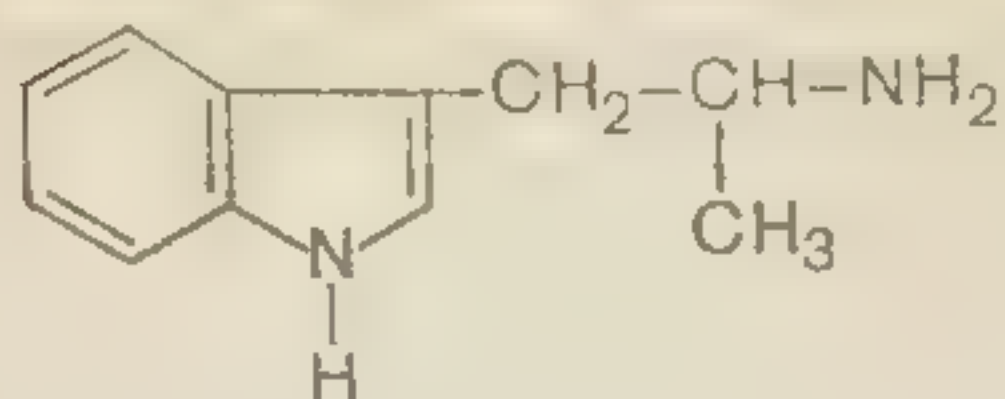
Транилципромин — транс-2-фенилциклопропиламин



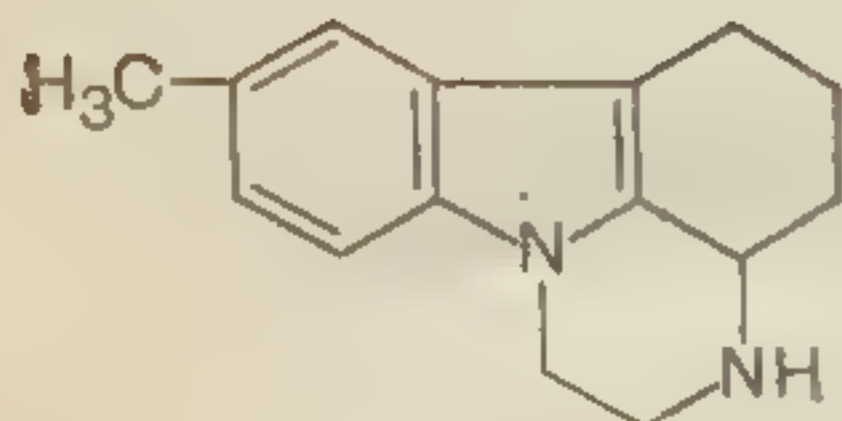
Lilly 51641 — N-(o-хлор-феноксиэтил)-циклопропиламин



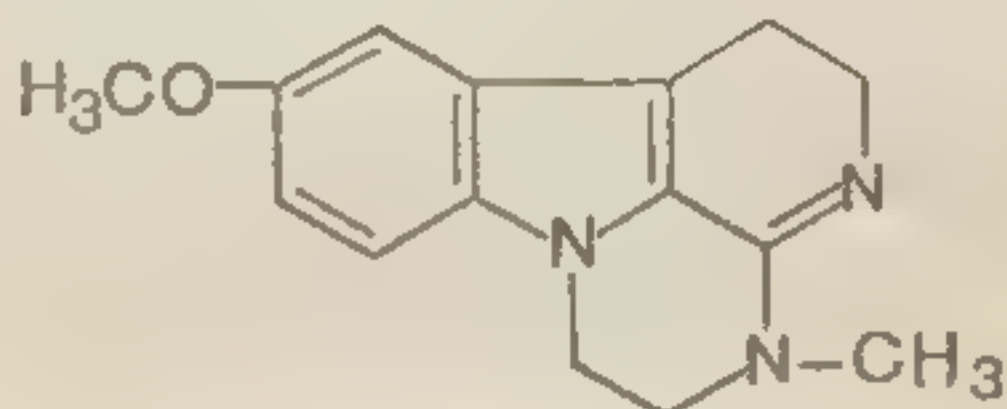
## ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА



Индопан

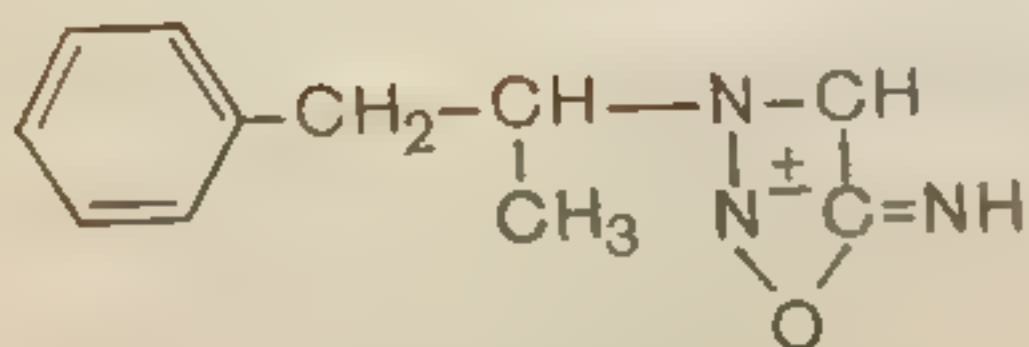


Пиразидол

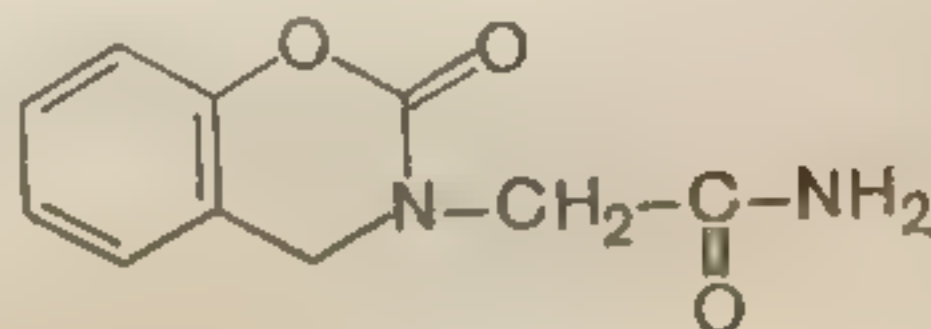


Инназан

## СОЕДИНЕНИЯ РАЗНЫХ ГРУПП



Сиднофен



Наронсазон

влиянием ингибиторов МАО должно оказывать антидепримирующее действие. Эти предположения получили экспериментальное подтверждение. Ипрониазид у животных ослаблял угнетающее влияние резерпина на центральную нервную систему экспериментальных животных, более того, введение резерпина после ипрониазида вызывало у животных явления возбуждения [Besendorf H., Pletscher A., 1956].

В СССР ипрониазид (ипразид) был синтезирован Т. П. Сычевой и М. Н. Щукиной и изучен во ВНИХФИ [Машковский М. Д., 1959]. С. С. Либерман исследовала влияние ипрониазида на седативное и гипотермическое действие резерпина в опытах на белых мышах. В опытах на морских свинках [Яковлева А. И. и др., 1960] было показано, что ипрониазид тормозит вызываемое резерпином высвобождение серотонина из энтерохромаффинных клеток кишечника.

Электрофизиологические исследования [Ильющенок Р. Ю., 1959] показали, что под влиянием ипрониазида повышается возбудимость и реактивность коры головного мозга, что может быть связано с угнетением МАО и усилением влияния накапливающихся биогенных аминов на центральную нервную систему.

В 1958 г. N. Kline и сотр. подтвердили выраженную антидепрессивную активность ипрониазида и рекомендовали при-

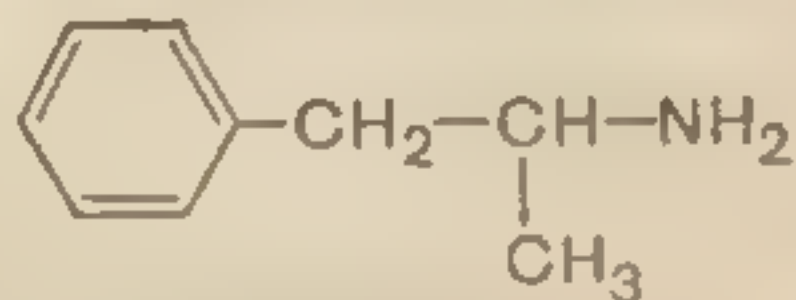


менять его в психиатрической практике в качестве антидепрессанта.

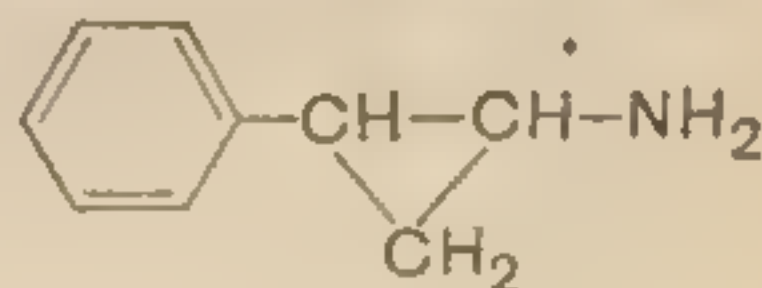
В поисках антидепрессивных аналогов ипрониазида был синтезирован ряд других производных гидразина (табл. 3), в том числе препараты изокарбоксазид (марплан, беназид), ниаламид (нуредаль, новазид, ниамид, нидрален, психодистен, психомидин и др.), фенипразин (катрон, фенизин, катрониазид), фенелзин (фелазин, афелзин, нарделзин, фенодин) и др., оказавшиеся эффективными при лечении депрессий [Машковский М. Д., 1959; 1964; Машковский М. Д. и др., 1980].

Обнаружение связи между ингибированием МАО и антидепрессивной активностью дало повод для синтеза и изучения различных соединений, оказывающих антимонаминоксидазное действие, в том числе производных пропаргиламина, циклопропиламина и др. (см. табл. 3).

Из производных циклопропиламина с целью применения в качестве антидепрессанта был предложен транилципромин (трансамин). По химическому строению он близок к фенелзину и фенамину. От последнего он отличается тем, что метиленовые группы в боковой цепи соединены в нем в виде цикла.



Фенамин



Транилципромин

Синтез транилципромина был произведен первоначально в поисках препаратов с более сильным стимулирующим действием на центральную нервную систему, чем у фенамина. Как психостимулятор он применения не нашел, но в дальнейшем была выявлена его способность сильно ингибировать МАО [Tedeschi R. et al., 1959], и он оказался эффективным антидепрессантом [Atkinson R., Ditman K., 1965].

По мере расширения лечебного применения ингибиторов МАО стало выявляться, что ипрониазид, транилципромин и др., будучи эффективными антидепрессантами, вызывают вместе с тем нежелательные побочные явления (нейротоксические, расстройства гемодинамики, нарушения функции печени и др.). Выраженные побочные явления в виде гипертонических кризов и других нарушений гемодинамики могут наблюдаться при сочетании этих препаратов с приемом пищевых продуктов, содержащих тирамин и другие прессорные амины (определенные сорта сыра, копчености, некоторые сорта вин и др.). В СССР ипрониазид (ипразид) и транилципромин (трансамин), применявшиеся ранее в качестве антидепрессантов, изъяты в последние годы из медицинского употребления. Основным ингибитором МАО, имеющим применение, остался ниаламид (новазид, нуредаль). В некоторых зарубежных странах (США и др.) продолжают применяться транилципромин, ниаламид, фенелзин, изокарбоксазид.



В последнее время в связи с новыми данными о МАО заметно повысился интерес к ингибиторам этого фермента. Обнаружены новые соединения, являющиеся избирательными ингибиторами разных форм МАО. Так, специфическими ингибиторами МАО типа А являются хлоргилин, соединение Lilly 51641, а также некоторые индольные соединения (алкалоиды гармин, гармалин), а специфическими ингибиторами МАО типа Б — депренил [Knoll J. et al., 1972] и паргилин [Fuller R., 1978]. Эти соединения пока не нашли применения в качестве антидепрессантов, но они широко используются для экспериментальных работ.

Что касается ипрониазида, иналамида, фенелзина, изокарбоксазида и транилципромина, то эти ингибиторы лишены избирательности действия и тормозят при всех концентрациях активность обоих видов фермента.

Антидепрессанты группы гидразина оказывают необратимое длительное ингибирующее влияние на активность МАО. Ингибитором МАО является также препарат кароксазон (суродил, тимостенил) — 2-оксо-2Н-1,3-бензоксазин-3(4Н)-ацетамид. Этот препарат ингибирует МАО типа А и Б, но отличается от гидразиновых ингибиторов МАО обратимостью действия на активность фермента.

Обратимое избирательное действие на МАО типа А оказывает пиразидол. Этот эффект является одним из элементов механизма действия этого препарата (см. с. 161). Обратимое ингибирование МАО вызывают также инказан, индопан, сиднофен (см. с. 165).

Связанная с влиянием на разные формы МАО субстратная специфичность, т. е. способность ингибировать деаминацию разных моноаминов, может существенно влиять на фармакологическую активность различных ингибиторов МАО.

Наряду с субстратной специфичностью имеет также значение тканевая специфичность, поскольку МАО разных типов неодинаково распределена по органам и тканям [Fuller R., 1978].

Тканевая специфичность может также зависеть от разной проницаемости различных тканевых мембран, в том числе гемато-энцефалического барьера, для разных ингибиторов МАО.

Данные о множественности МАО и возможности избирательности действия на разные формы фермента могут играть весьма важную роль при дальнейшем поиске антидепрессантов и других фармакологически активных веществ среди ингибиторов МАО.

Имеющиеся данные показывают, что ингибиторы МАО могут оказывать не только антидепрессивное, но и антигипертензивное действие. Ингибитор МАО паргилин, относящийся, как и хлоргилин и депренил, к группе пропаргиламинов, обладает относительно слабой антидепрессивной активностью, но явля-



ется гипотензивным средством и применяется при лечении гипертонической болезни.

Полагают, что для антидепрессивного действия важно блокирование МАО тканей мозга, а для гипотензивного — торможение моноаминоксидазной активности на периферии (в частности, в нейронах симпатической нервной системы) и что для получения эффективных антидепрессантов, лишенных побочного действия (в частности, гипотензивного эффекта), следует искать ингибиторы МАО типа А, хорошо проникающие в ткани мозга, в то время как для получения антигипертензивных веществ следует искать ингибиторы МАО той же формы, избирательно накапливающиеся в периферических симпатических нейронах и плохо проникающие через гемато-энцефалический барьер [Горкин В. З., 1976; Fuller R., 1978]. Этот вопрос нельзя, однако, считать окончательно разрешенным. Антигипертензивный эффект ингибиторов МАО может быть действительно связан с периферическим действием, в частности с накоплением в периферических нервных окончаниях «ложных» медиаторов, но не исключена возможность и центрального компонента, связанного с усиленной стимуляцией не подвергшимся деаминации норадреналином пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов.

Ингибиторы МАО формы Б (типа депренила), хорошо проникающие в центральную нервную систему и ведущие к накоплению в тканях мозга дофамина, могут быть полезными при лечении паркинсонизма (особенно в сочетании с L-дофа), а возможно, и других нервных и психических заболеваний.

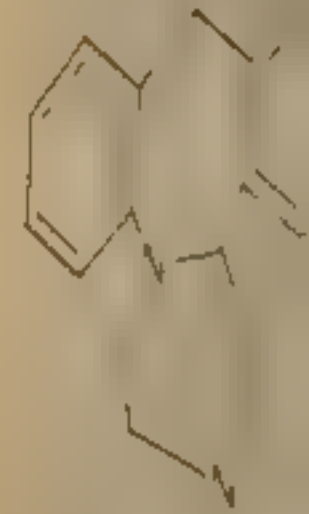
#### 4. Новые антидепрессанты разных групп

Длительное время основными антидепрессантами оставались имипрамин и близкие к нему трициклические соединения, а также ингибиторы МАО. Однако в конце 60-х годов стали появляться новые антидепрессанты, существенно отличающиеся от ранее известных химической структурой, а также некоторыми особенностями фармакологического действия.

По структуре часть этих препаратов может быть объединена в группу «четырёхциклических» антидепрессантов. К ним относятся циклопрамин, аzipрамин, миансерин (норвал, толвин, толвон), клазолам (изохинаязепон), мапротилин (людиомил), мариптин и некоторые другие. Широкое практическое применение получили мапротилин и миансерин (табл. 4).

У циклопрамина (производного хинобензазепина) и аzipрамина (производного индолбензазепина) основное трициклическое ядро имипрамина дополнено четвертым кольцом, другие же препараты отличаются от этой структуры. Мапротилин (людиомил) является производным этаноантрацена, миансерин — производным дибензо-пиразино-азепина.

В молекулы всех этих соединений в том или другом виде

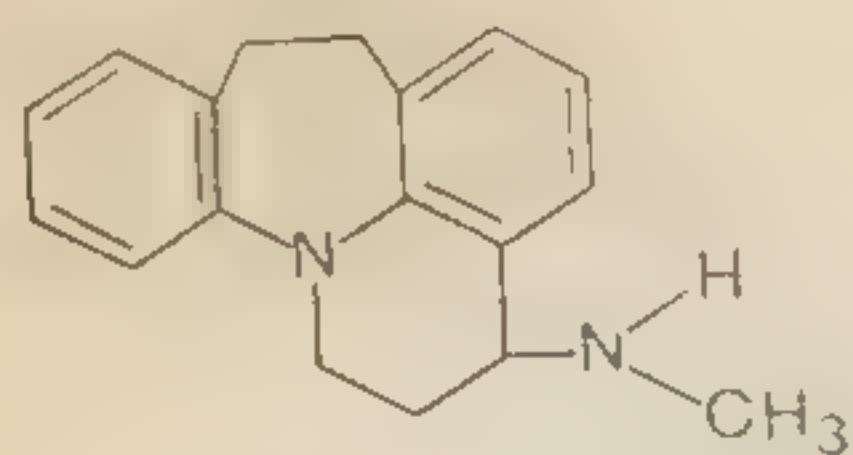


Мапротилин (Людиомил)

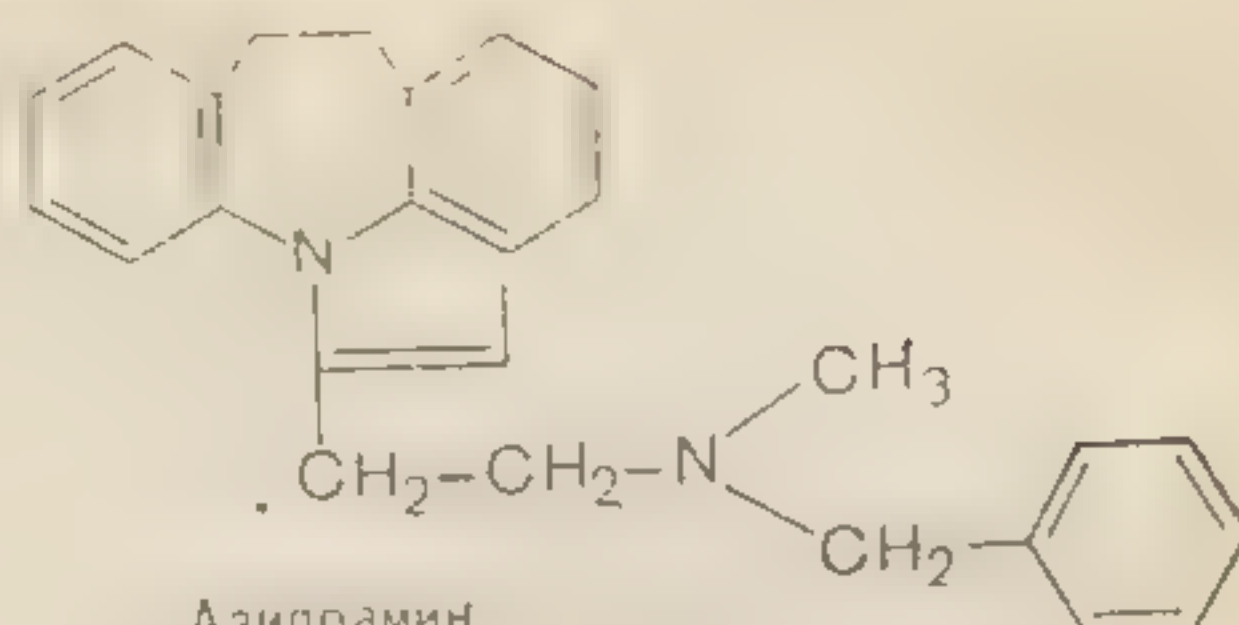
включена харак  
соединений алка  
цель; у циклопр  
часть включена в  
Мапротилин (Лю  
тин). Бензотам  
лин — антидепрес  
Мариптин — ч  
(см. табл. 2). Ц  
превращено у ма  
от ноксиптидина  
К препаратам  
отечественные ор  
инказан, которые  
ные производные



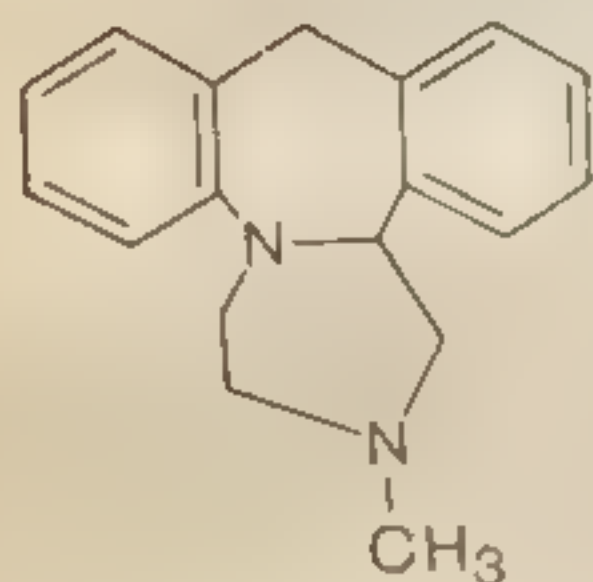
Таблица 4. Четырехциклические антидепрессанты



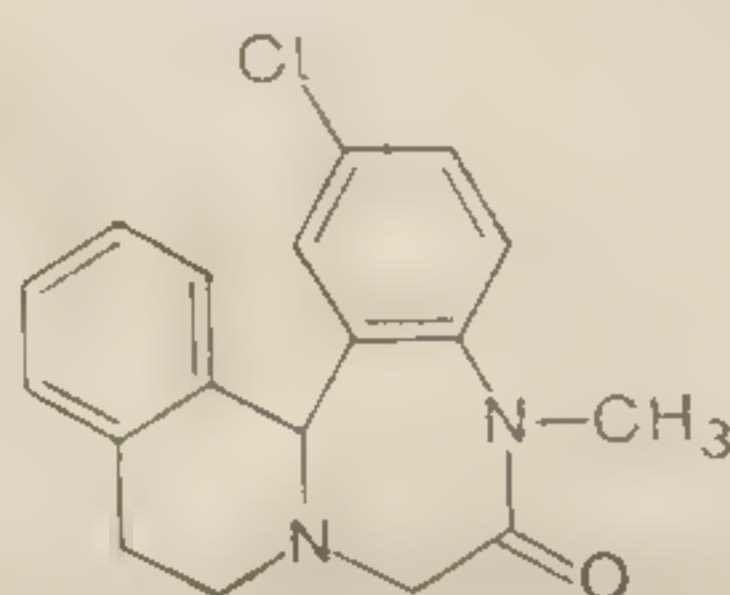
Циклопрамин



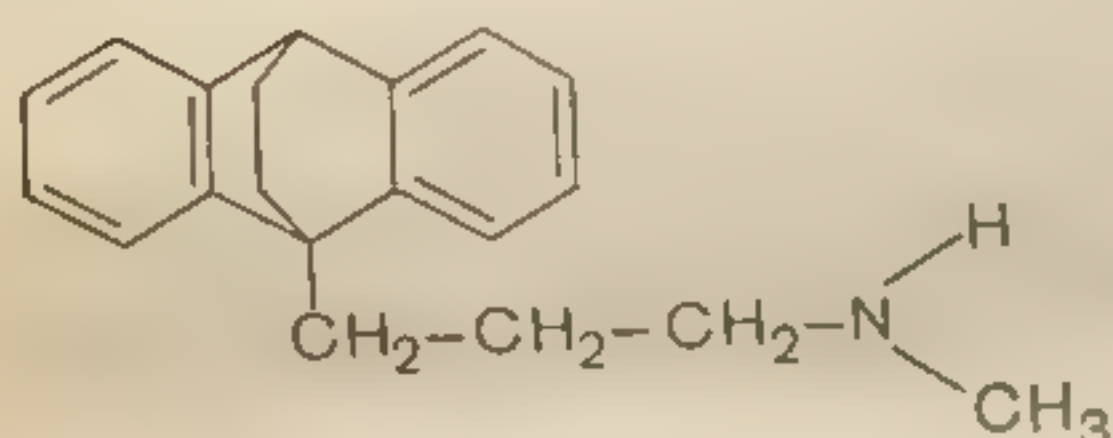
Азипрамин



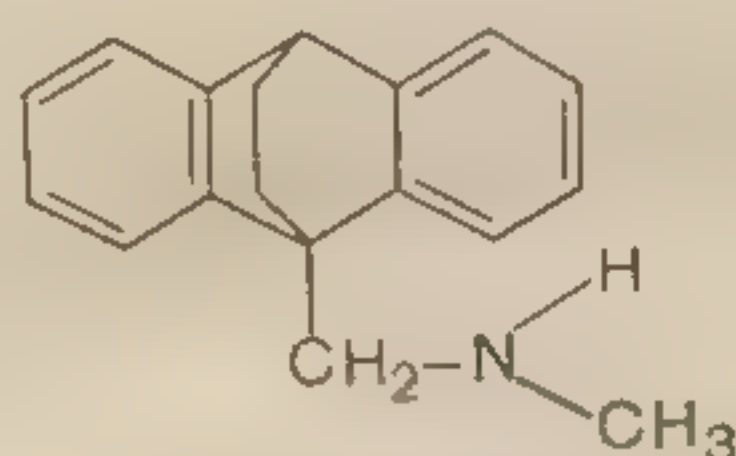
Миансерин



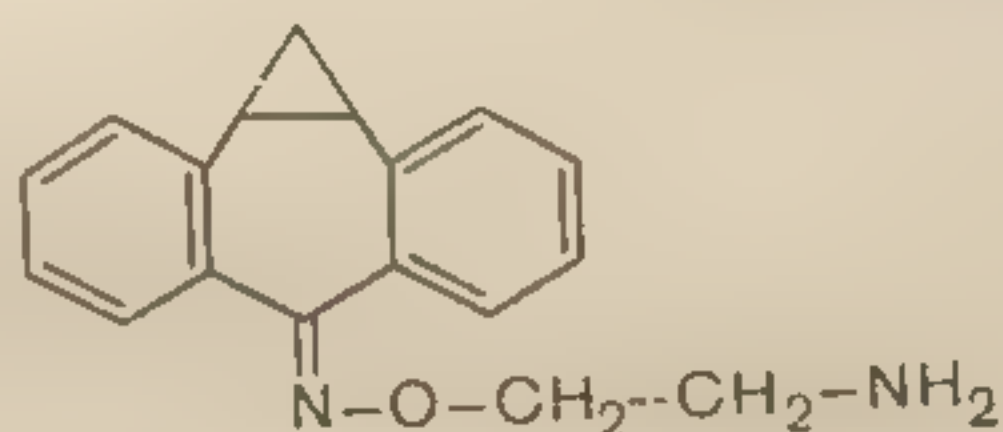
Клазолам



Мапротилин (Людиомил)



Бензоктамин (Тацитин)



Мариптин

включена характерная для имипрамина и родственных ему соединений алкаминовая цепь; у мапротилина это «линейная» цепь; у циклопрамина, миансерина, клазолама алкаминовая часть включена в циклическое ядро.

Мапротилин близок по структуре к бензоктамину (тацитин). Бензоктамин является транквилизатором, а мапротилин — антидепрессантом.

Мариптин — четырехциклический аналог ноксиптилина (см. табл. 2). Центральное семичленное ядро гетероцикла превращено у мариптина в бициклическую систему. В отличие от ноксиптилина мариптин является первичным амином.

К препаратам тетрациклического строения относятся также отечественные оригинальные антидепрессанты — пиразидол и инказан, которые могут рассматриваться как конденсированные производные индола.



Т а б л и ц а 5. Антидепрессанты бициклической структуры

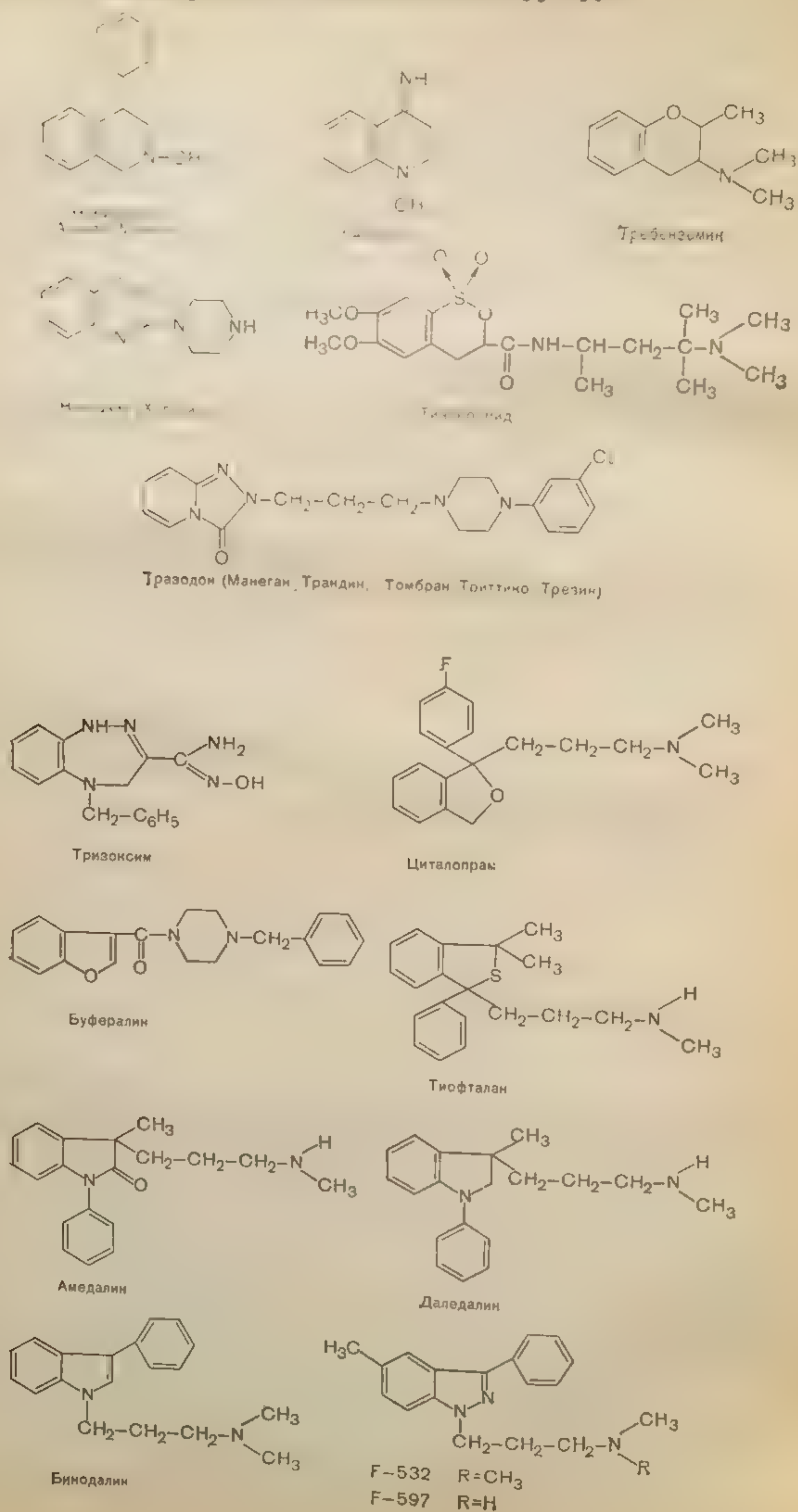
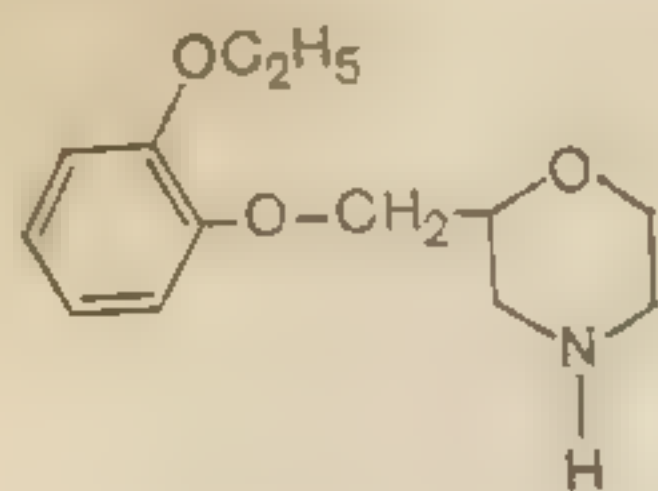
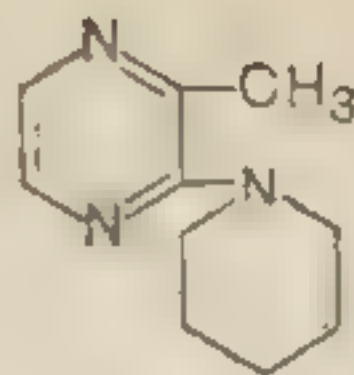




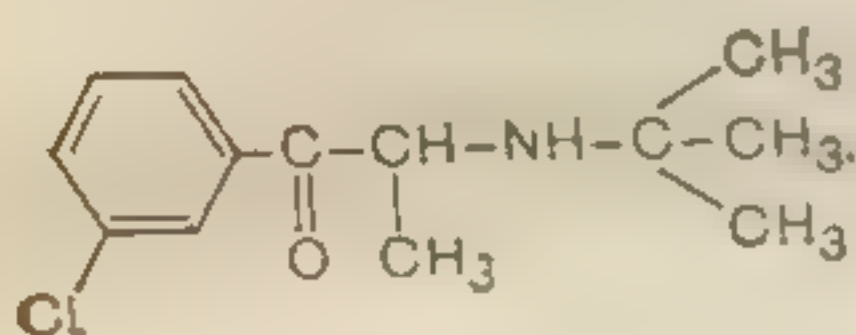
Таблица 6. Разные антидепрессанты



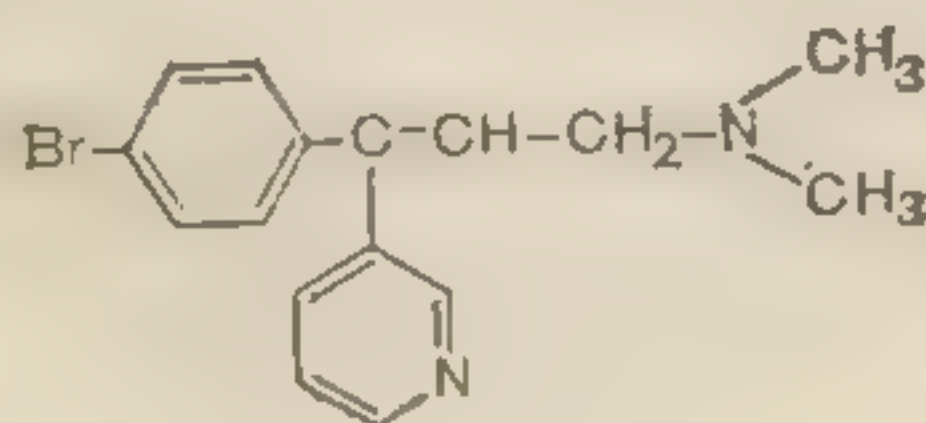
Вилонсазин (Вивалан, Вицилан)



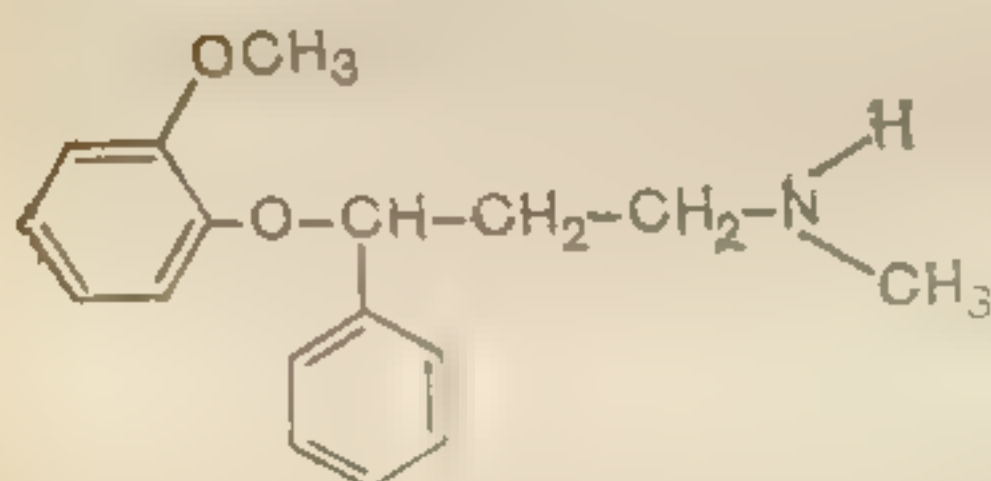
Модалин



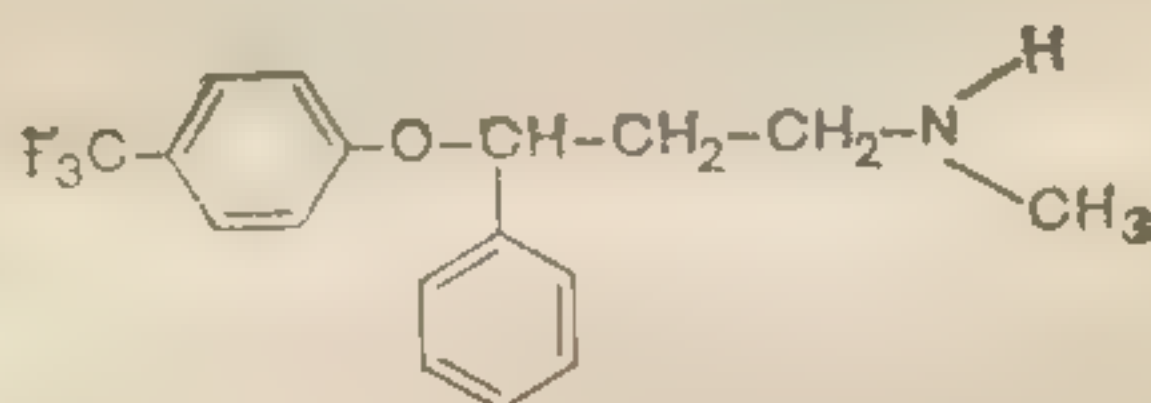
Амфебутамон (Бупропион)



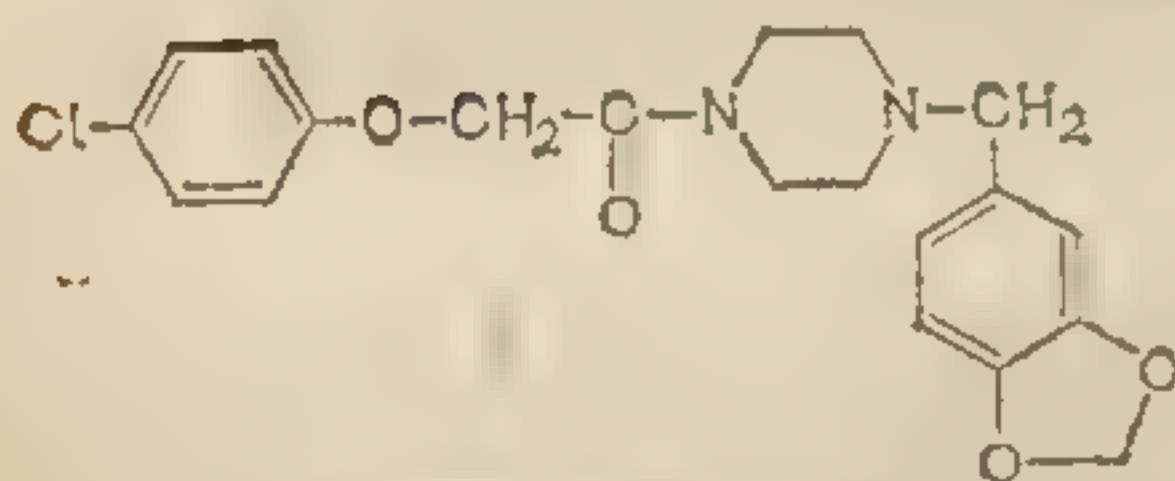
Зимелдин (Цимелидин)



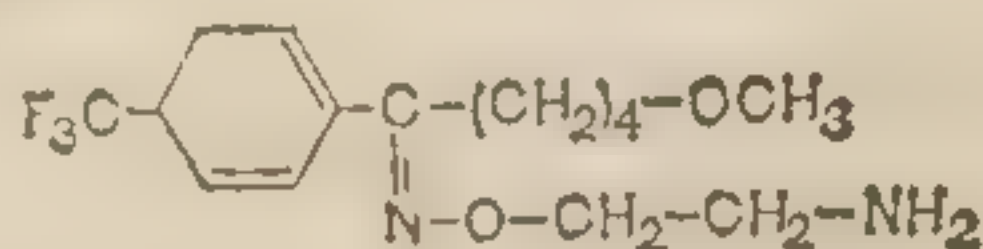
Низоксетин



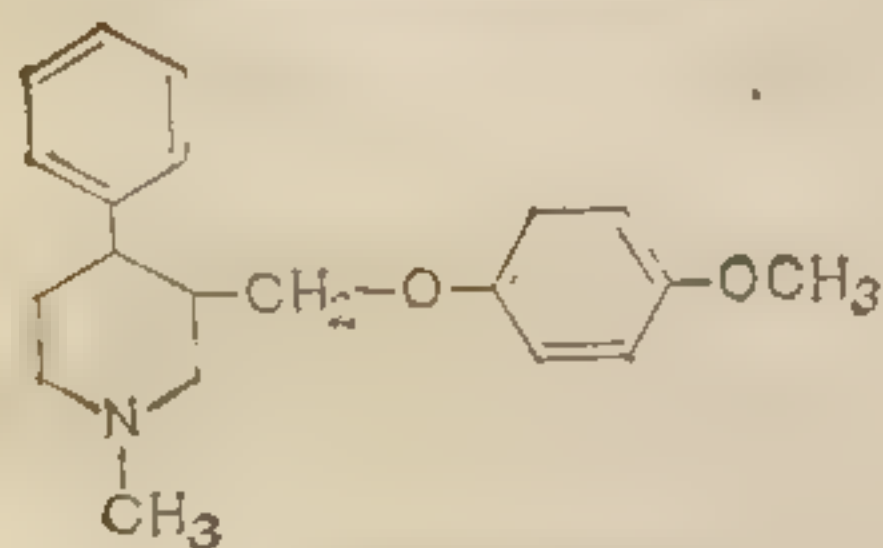
Флуоксетин



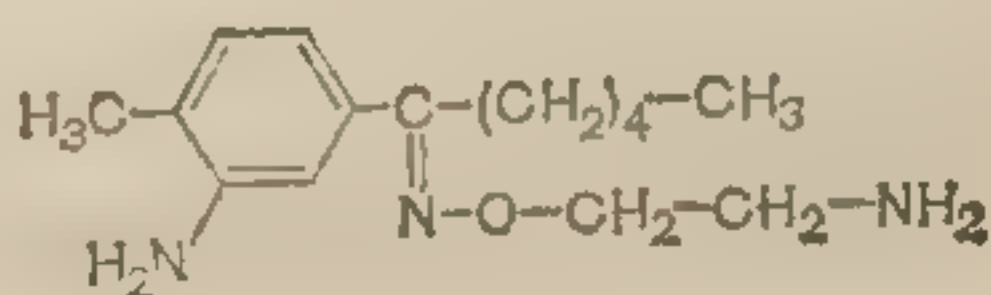
Фипексин (Валисер)



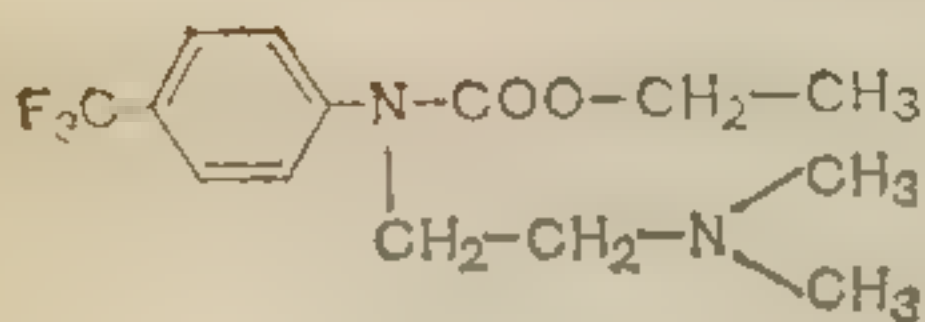
Флувоксамин



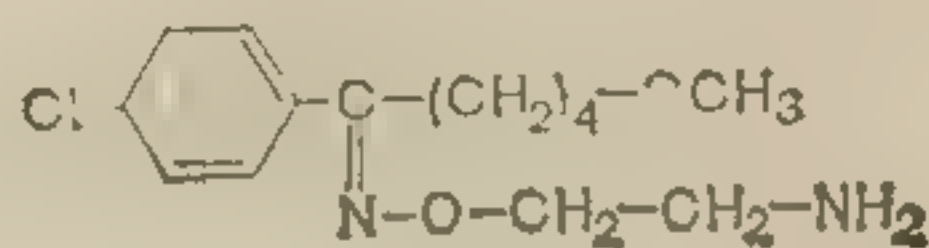
Фемоксетин



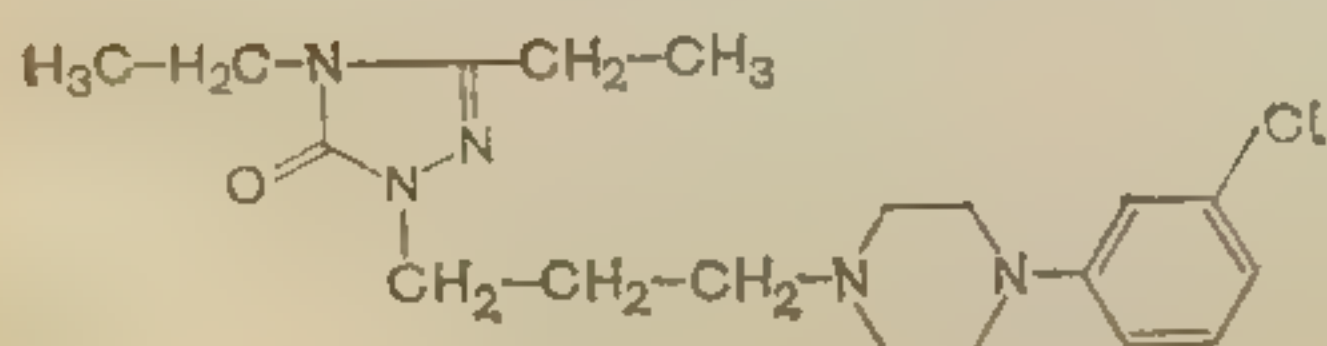
Напроксамин



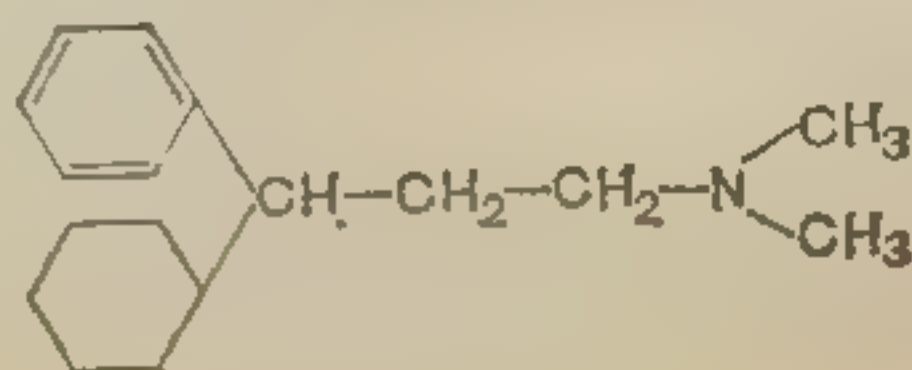
Флубанилат



Кловоксамин



Этоперидон



Гамфексин



Значительную группу новых антидепрессантов составляют бициклические соединения, построенные на основе разных гетероциклов и содержащие или не содержащие элементы боковой цепи имидамина. Препараты этой группы приведены в табл. 5. Из препаратов этой группы наибольшее практическое применение получили тразодон и номифензин.

Антидепрессивной активностью обладает также большая группа соединений, в структуре которых нет конденсированных (трициклических или других) ядер (табл. 6). Из препаратов этой группы широкое практическое применение получил виллоксазин.

Таким образом, в дополнение к трициклическим антидепрессантам и ингибиторам МАО получено большое количество новых антидепрессантов разных химических групп.

Из большого числа синтезированных до настоящего времени антидепрессантов в широкую медицинскую практику вошла небольшая часть. Г. Я. Авруцкий и соавт. (1974) приводят сведения о следующих антидепрессантах, применяющихся в психиатрии: имидамин (мелипрамин), кломидамин (анафранил), мелитрацен (траусабун), дибензепин (новерил), пиразидол, ноксиптилин (агедал), нортриптилин, ниламиде (нуредаль), хлорацизин, индопан, амитриптилин, досулепин (протиаден), тримидамин (тримепримин), фторацизин, азафен и опипрамол (инсидон).

В последние годы стали применяться и другие антидепрессанты, в том числе доксепин (синекван), мапротилин (людио-мил), миансерин, номифензин, тразодон, виллоксазин, иприндол, новый отечественный антидепрессант — инказан.

Другие препараты менее известны, однако они также представляют интерес и изучение их продолжается; структура этих препаратов иллюстрирует различный подход к поиску новых химических соединений, обладающих антидепрессивной активностью.

Некоторые антидепрессанты и близкие к ним соединения вследствие их фармакологических особенностей используются для изучения нейрохимических процессов мозга и механизмов антидепрессивного действия. Так, низоксетин хотя и не применяется как антидепрессант, широко используется для экспериментов как избирательный ингибитор нейронального захвата норадреналина, а флуоксетин — как избирательный ингибитор захвата серотонина. Избирательными ингибиторами захвата серотонина являются также зимелидин, F-532 и др. Используются для экспериментальных целей и другие антидепрессанты.

Как уже указывалось, в связи с особенностями фармакологического действия иприндол рассматривается как «атипичный» антидепрессант. К этой же группе относят тразодон, виллоксазин, тизокромид, миансерин и некоторые другие новые антидепрессанты, отличающиеся по механизму действия от «типичных» антидепрессантов.



пичных» трициклических антидепрессантов (имипрамина, амитриптилина и др.). Сравнительное изучение «типичных» и «атипичных» препаратов имеет большое значение для раскрытия нейрохимических механизмов, лежащих в основе терапевтического действия антидепрессантов и поиска новых более эффективных антидепрессивных препаратов.

## 5. Оригинальные отечественные антидепрессанты

Советские исследователи внесли крупный вклад в развитие современной нейро- и психофармакологии. Работы В. В. Закусова, посвященные синаптической передаче в центральной нервной системе, имеют важное значение для понимания механизмов действия нейро- и психотропных веществ [Закусов В. В., 1973]. Крупные исследования, связанные с изучением нейромедиаторных процессов, проведены С. В. Аничковым и его учениками [Аничков С. В., 1974]. Фундаментальным вопросам нейро- и психофармакологии посвящены работы А. В. Вальдмана, И. П. Лапина, Л. Х. Алликметса, Э. Б. Арушуняна и других отечественных фармакологов.

Наряду с разработкой фундаментальных проблем психофармакологии в нашей стране успешно идет работа по созданию психотропных препаратов, в том числе антидепрессантов.

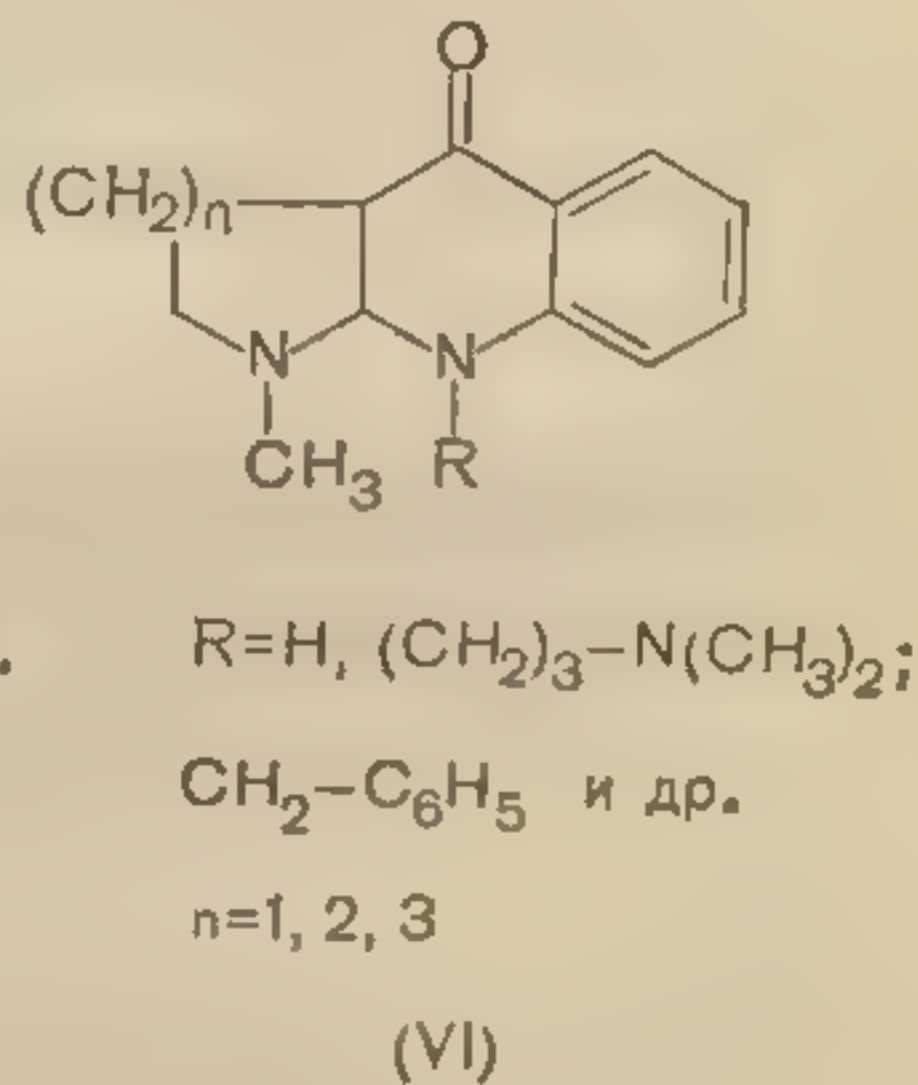
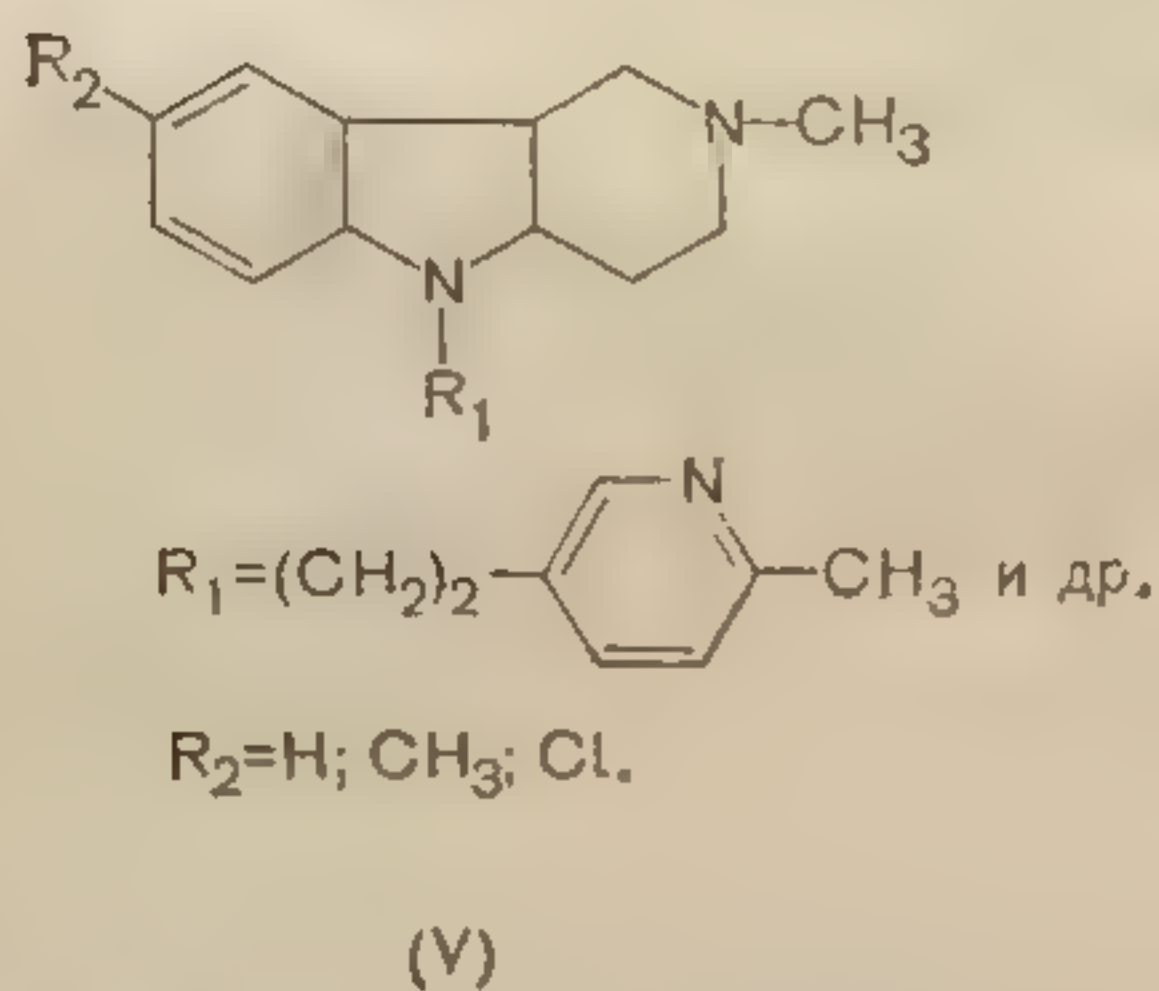
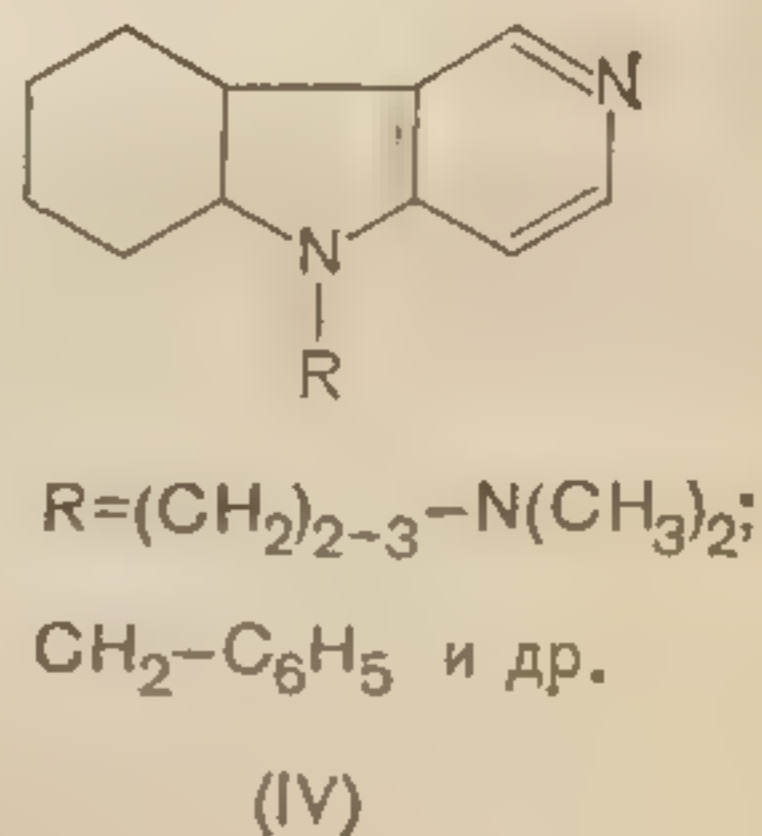
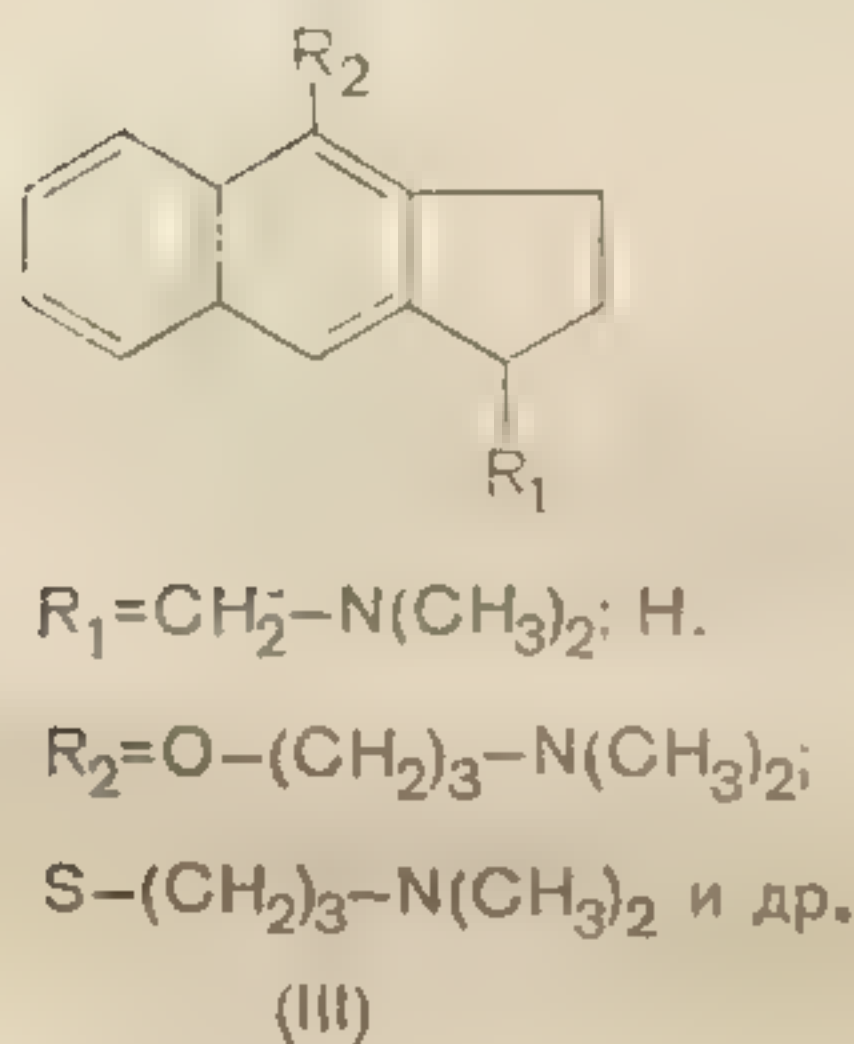
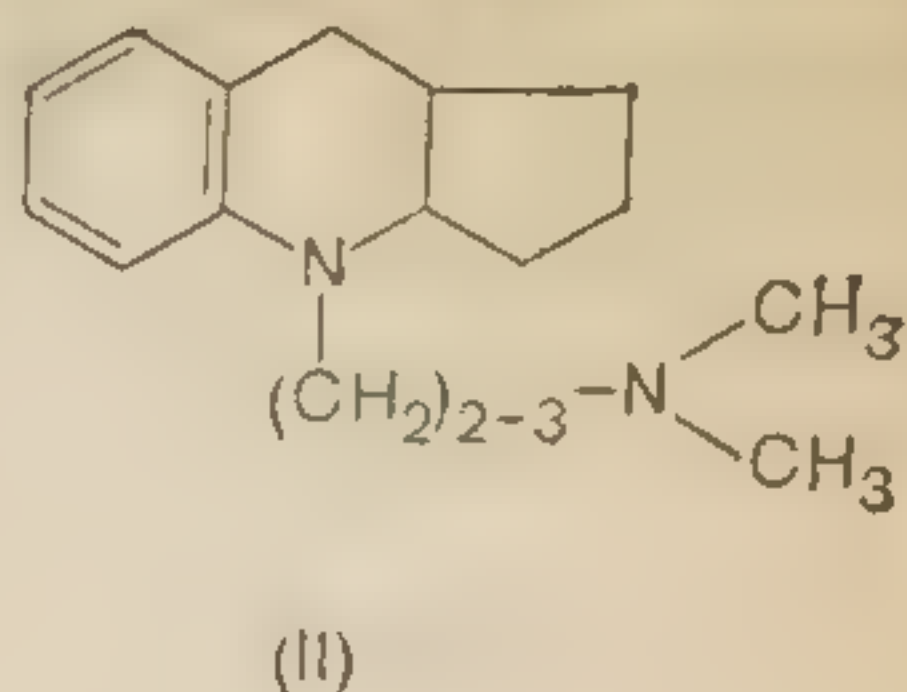
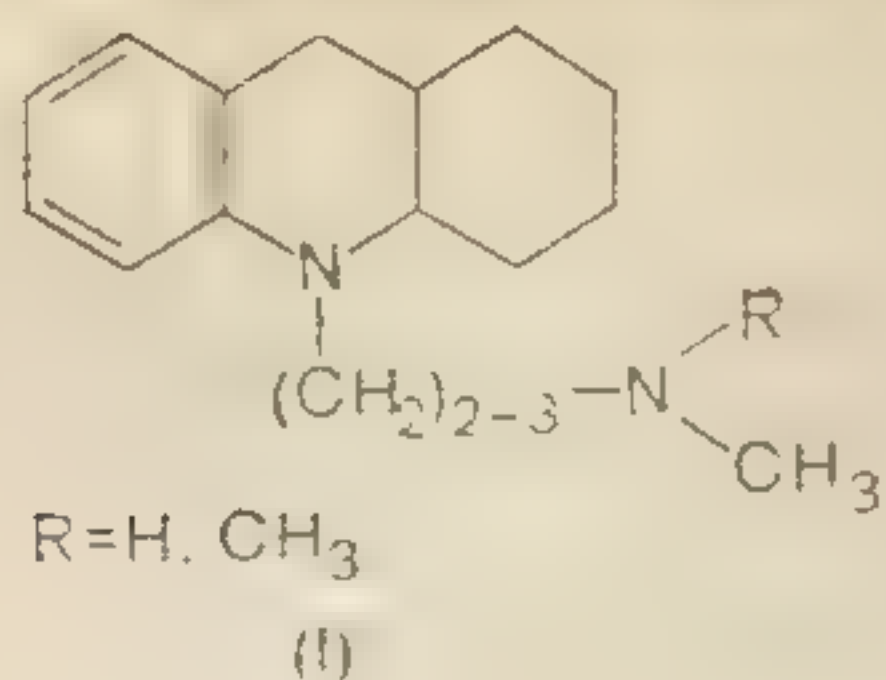
В 1958 г. вскоре после первых сообщений о специфическом психотропном действии имипрамина (тофранила) и ипрониазида оба эти антидепрессанта были синтезированы во ВНИХФИ В. Г. Яшунским и Т. П. Сычевой под руководством проф. М. Н. Щукиной. Имипрамин получил отечественное название «имизин», а ипрониазид — «ипразид». Имипрамин широко применяется до настоящего времени. В связи с наблюдавшимися побочными явлениями ипрониазид имел ограниченное применение, а в 1978 г. был исключен из номенклатуры лекарственных средств.

Вслед за синтезом имизина и ипразида во ВНИХФИ был начат поиск новых оригинальных антидепрессантов. Задача заключалась при этом в том, чтобы получить препараты, которые не только обладали бы антидепрессивной активностью, но были бы в максимальной степени свободны от побочных эффектов.

Известно, что основные трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин и др.), будучи относительно высокоактивными, в то же время могут вызывать целый ряд побочных эффектов. В наибольшей степени это связано с наличием у них антихолинергического и кардиотоксического действия. Побочные эффекты, связанные с этим действием, могут служить препятствием для назначения трициклических антидепрессантов больным с сопутствующими соматическими заболеваниями, особенно людям пожилого возраста, страдающим



Таблица 7. Соединения группы октагидроакридина,  $\beta$ -хининдина и др.



глаукомой, атонией кишечника, задержкой мочеиспускания, нарушениями сердечной деятельности и другими заболеваниями.

В связи с многообразием форм депрессий и широкой распространенностью стертых форм весьма важной задачей является создание препаратов, которые не вызывали бы указанных побочных эффектов и могли бы применяться не только в стационарах, но и в амбулаторных условиях. Вот почему при поиске новых антидепрессантов не только изучали специфические фармакологические показатели антидепрессивного действия синтезируемых для этой цели соединений, но и тщательно оценивали их влияние на холинергические системы организма и на сердечно-сосудистую систему.

Изучали соединения разных новых химических групп [Машеровский М. Д. и др., 1978 а, б]. Сначала работы проводили в ряду трициклических соединений. Были синтезированы и исследованы производные октагидроакридинов (табл. 7,1) [Ер-



молаева В. Г. и др., 1968; Машковский М. Д. и др., 1968], гидрированных  $\beta$ -хининдинов (табл. 7, II, III) [Холодов Л. Е. и др., 1970], тетрагидро- $\gamma$ -карболинов (табл. 7, IV, V) [Маршалкин М. Ф. и др., 1973], трициклические (пирроло-, пиридо-, азапино-) производные хинолина (табл. 7, VI) [Жидкова А. М. и др., 1976].

При исследовании соединений этих групп по ряду фармакологических показателей, используемых в экспериментах на животных для выявления психотропной, в том числе антидепрессивной, активности (влияние на депримирующие эффекты резерпина, на эффекты фенамина и др.; см. с. 194) оказалось, что вещества, содержащие диметиламино- или монометиламинопропильную боковую цепь, т. е. такую, как у аминазина, имипрамина или дезметилимипрамина, обладают имипраминоподобной активностью, но уступают имипрамину; аминазиноподобной (нейролептической) активностью они не обладают.

Эти исследования показали важное значение структуры гетероциклического ядра для наличия антидепрессивных свойств. Замена фенотиазинового ядра на другие гетероциклы привела к потере нейролептической и появлению имипраминоподобной (антидепрессивной) активности. Было также обнаружено, что активность соединений не обязательно связана с наличием алкиламиноалкильной цепи. Соединения, у которых боковая цепь представлена бензильным радикалом, также обладали элементами антидепрессивной активности.

Большая серия исследований была проведена в ряду производных новой трициклической системы — диазафеноксазина (пиридазино-бензоксазина), синтез которой был впервые осуществлен проф. М. Н. Щукиной и сотр. Было получено большое количество производных 3,4- и 2,3-диазафеноксазина [Гортинская Т. В. и др., 1972, 1977; Савицкая Н. В. и др., 1976], которые могут быть по химической структуре разделены на четыре группы (табл. 8).

1. Производные 3,4-диазафеноксазина, содержащие при атоме азота в положении 10 диметиламинопропильную боковую цепь и приближающиеся в связи с этим к структуре основных трициклических антидепрессантов (имипрамина и др.) и нейролептиков (аминазина и др.).

2. Производные 3,4-диазафеноксазина, содержащие при атоме углерода в положении 2 остаток N-метилпиперазинила, т. е. остаток, содержащийся в активных «модифицированных» аналогах аминазина — метеразине, этаперазине, трифтазине и др.

3. Производные 3,4-диазафеноксазина, содержащие при атоме углерода в положении 2 диэтиламиноэтоксильный радикал.

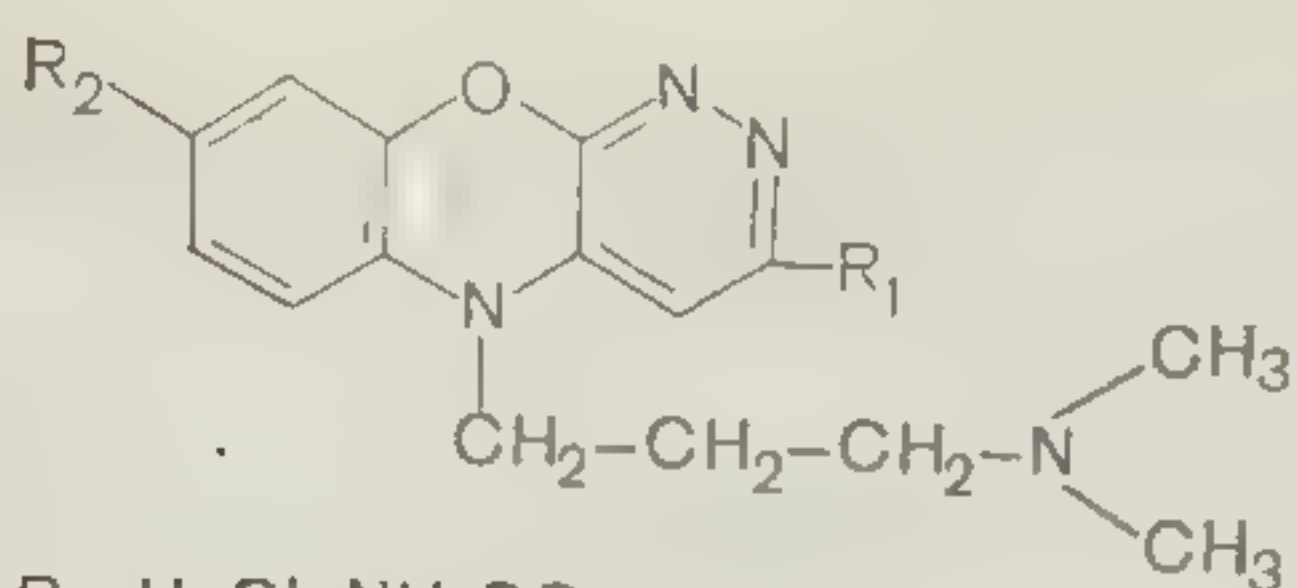
4. Производные 2,3-диазафеноксазина.

Исследование всех производных диазафеноксазина показало, что они не обладают свойствами, характерными для ней-



Таблица 8. Производные 3,4- и 2,3-диазафеноксазина

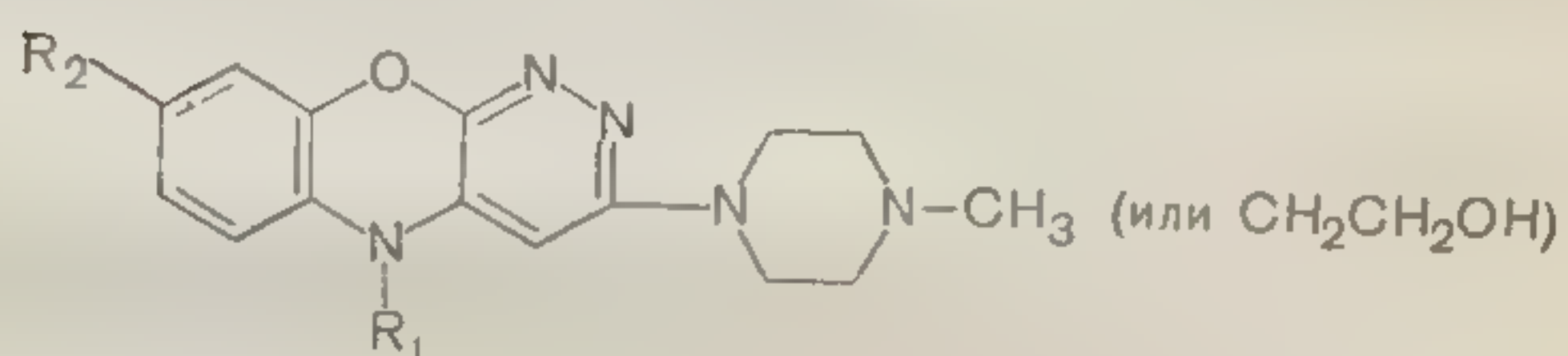
1. Соединения группы диметиламинопропил-3,4-диазафеноксазина



$R_1 = \text{H}; \text{Cl}; \text{NH}_2\text{SO}_2$  и др

$R_2 = \text{H}; \text{Cl}; \text{NH}_2; \text{NO}_2$  и др

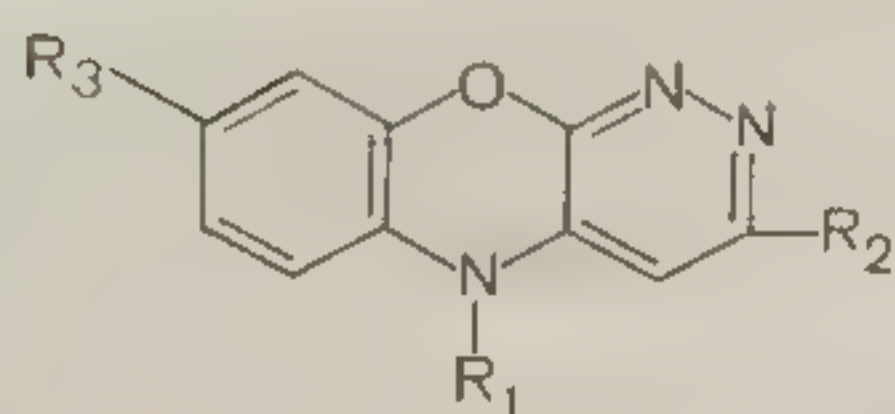
2. Соединения группы N-метилпиперазинил-3,4-диазафеноксазина



$R_1 = \text{H}; \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$  и др.

$R_2 = \text{H}; \text{Cl}; \text{NH}_2; \text{NH}_2\text{SO}_2$  и др.

3. Соединения группы диэтиламиноэтокси-3,4-диазафеноксазина и их тиоаналоги

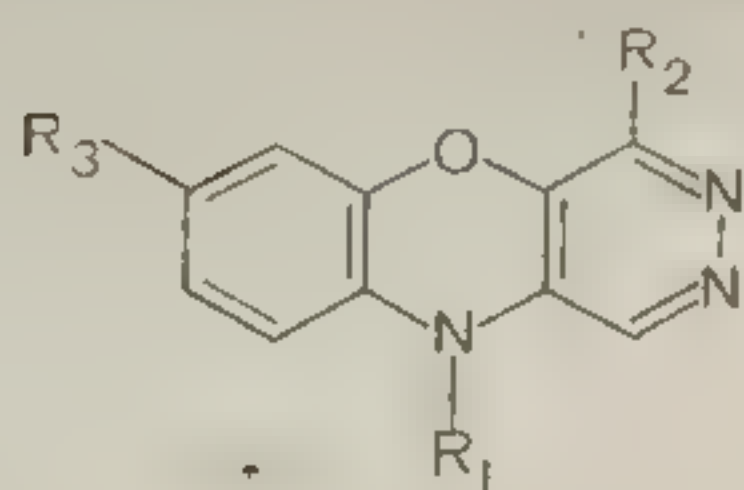


$R_1 = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; (\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2; \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

$R_2 = \text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2; \text{S}(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

$R_3 = \text{H}; \text{Cl}; \text{NO}_2$  и др.

4. Производные 2,3-диазафеноксазина



$R_1 = (\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2; \text{CH}_3$

$R_2 = \text{Cl}; \text{N}(\text{CH}_2)_4-\text{N}-\text{CH}_3; \text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  и др.

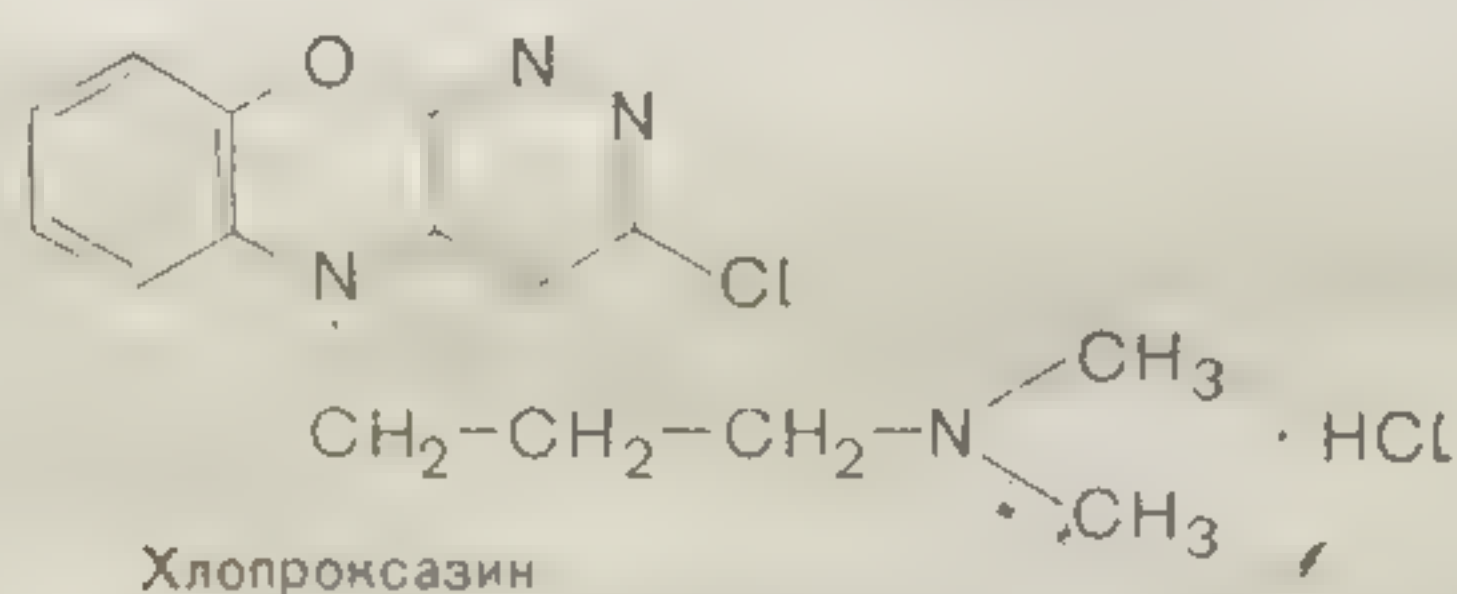
$R_3 = \text{H}; \text{Cl}; \text{CH}_3; \text{NO}_2$  и др.



ролептиков. Вместе с тем у целого ряда соединений было обнаружено фармакологическое сходство с антидепрессантами.

Наибольший интерес с точки зрения потенциальной антидепрессивной активности представляло изучение соединений первой группы — 10-γ-диметиламинопропил-3,4-дизафеноксазина и 9-хлор-10-γ-диметиламинопропил-3,4-дизафеноксазина, соответствующих по заместителям имипрамину и хлоримипрамину.

Оба соединения оказались близкими по фармакологическим свойствам к имипрамину, но более активным было хлорзамещенное соединение, гидрохлориду которого было дано название хлопроксазин.

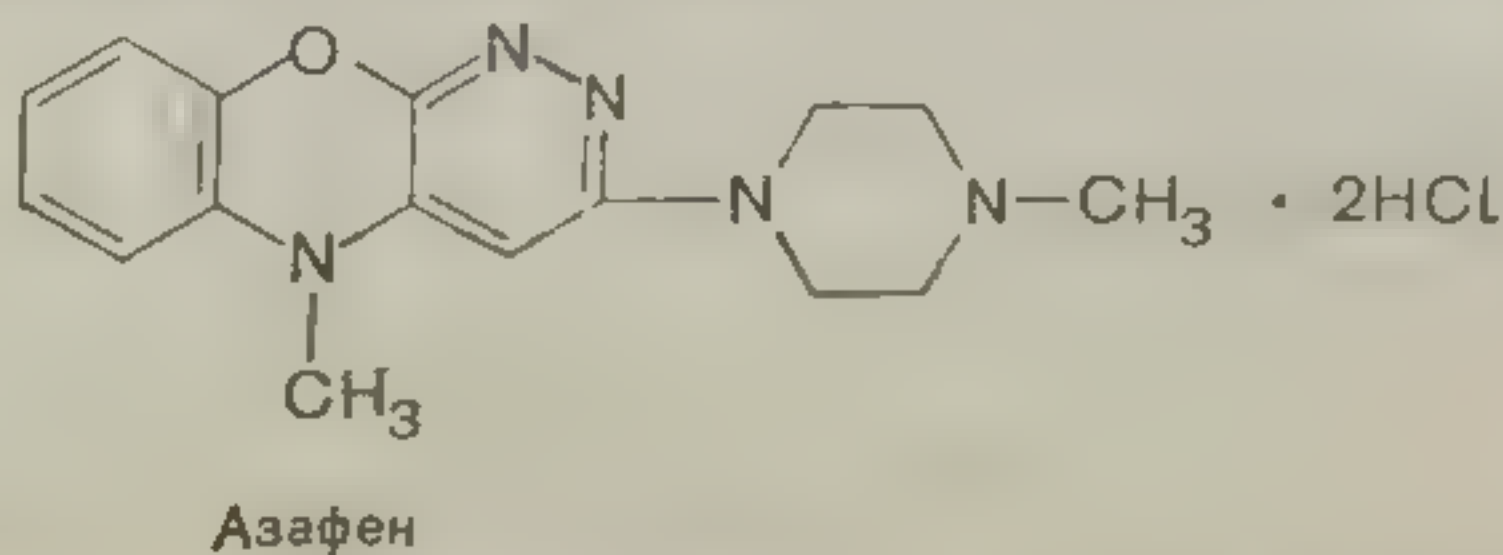


Это соединение уменьшало гипотермию и блефароптоз, вызываемые у белых мышей резерпином и тетрабеназином, уменьшало у крыс каталепсию, вызываемую трифтазином, усиливало гипотермическое действие и «групповую» токсичность фенамина. Антихолинергическим действием это соединение, как и другие производные этого ряда, не обладало.

При изучении в психиатрических клиниках хлопроксазин проявил лечебное антидепрессивное действие. Однако в связи с побочными явлениями (головная боль, общая слабость, ухудшение сна) и умеренным лечебным эффектом это соединение в медицинскую практику не вошло.

Близкое по строению к хлопроксазину соединение, названное нитроксазином (дигидрохлорид-9-хлор-7-нитро-10-γ-диметиламинопропил-3,4-дизафеноксазина) по основным фармакологическим показателям антидепрессивной активности в 1½—2 раза более активно, чем хлопроксазин.

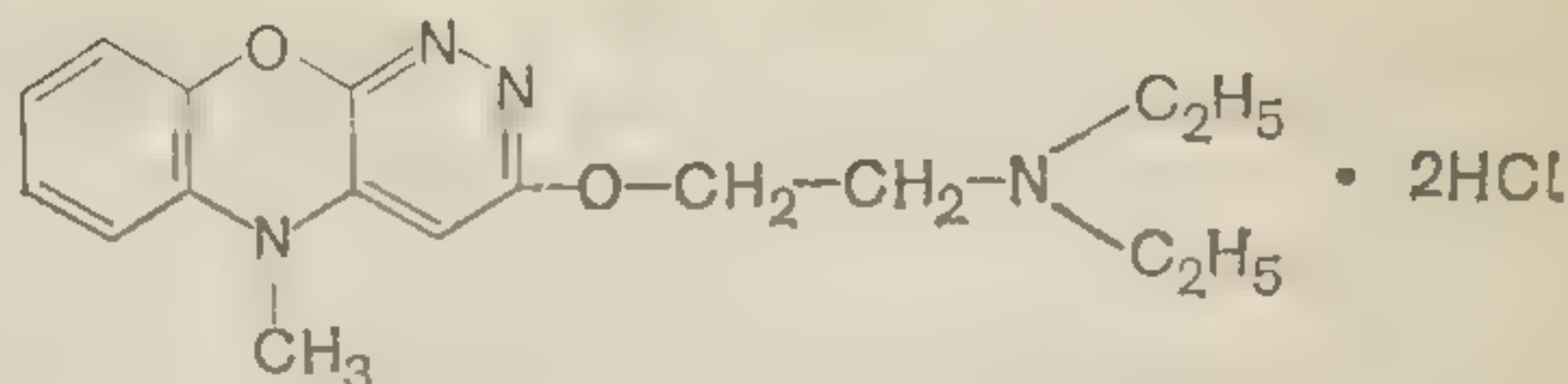
Из соединений второй группы наибольшую имипраминоподобную активность проявил дигидрохлорид 2-(4-метил-1-пиперазинил)-10-метил-3,4-дизафеноксазина, получивший название азафен (международное название пипофезин).



После подробного экспериментального и клинического изучения азафен был разрешен для применения в медицинской практике в качестве антидепрессанта.



Близким к азафену по фармакологическим показателям антидепрессивной активности является 2-диэтиламиноэтоксиг-10-метил-3,4-дизафеноксазин, дигидрохлорид которого назван азамин.

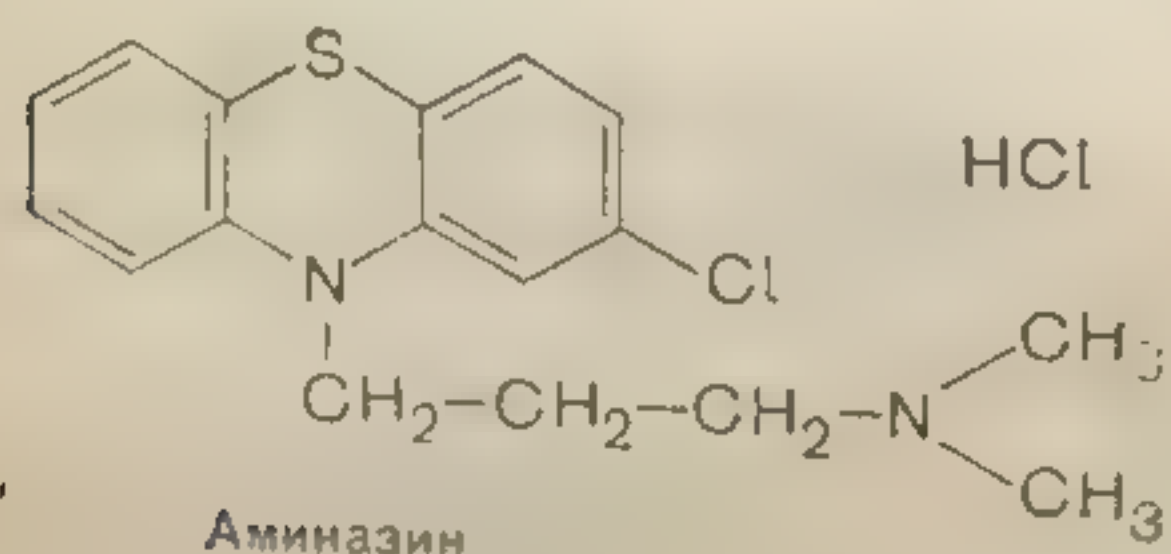


Азамин

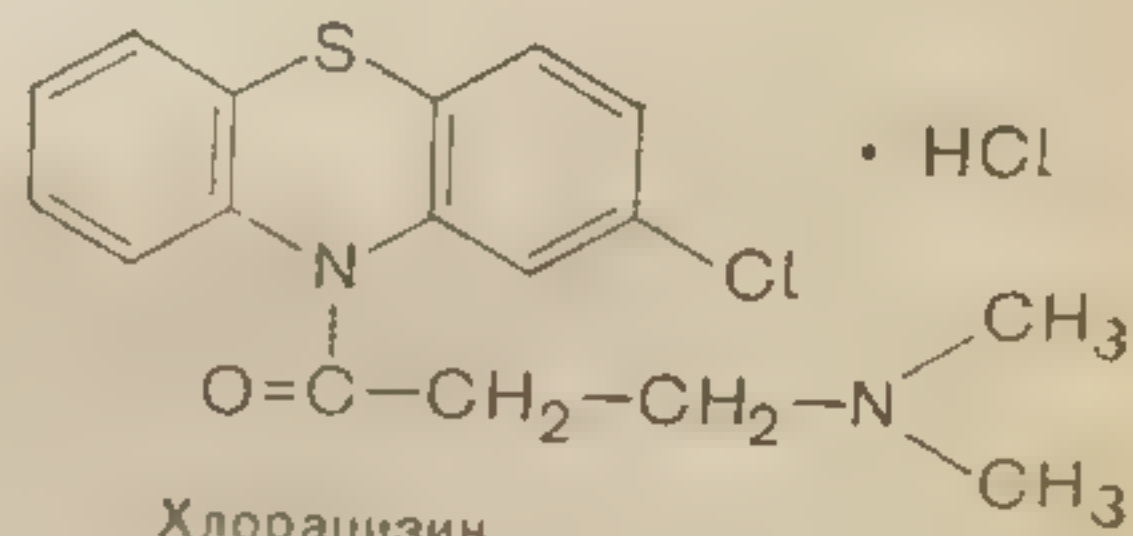
Клинические исследования подтвердили эффективность азамина в качестве антидепрессанта.

Таким образом в ряду новых трициклических соединений, производных дизафеноксазина, были обнаружены активные антидепрессанты.

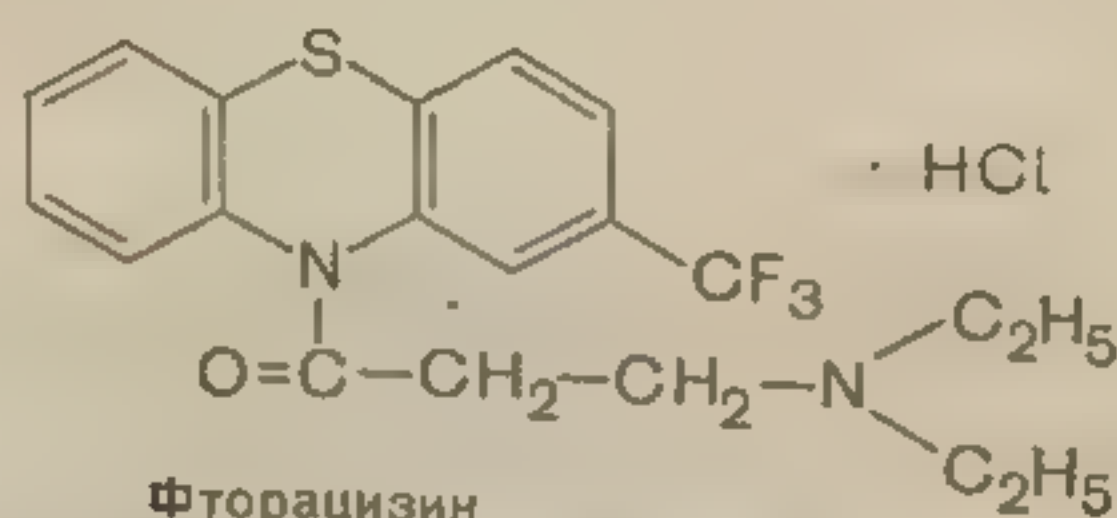
К трициклическим антидепрессантам относится также препарат фторацизин, или гидрохлорид 2-трифторметил-10-(3-диэтиламинопропионил)-фенотиазина, разработанный в Институте фармакологии АМН СССР. Препарат получен в результате модификации производных фенотиазина.



Аминазин



Хлорацизин



Фторацизин

При замене алкиламиноалкильной цепи аминазина на аминоацильную был получен 2-хлор-10-(3-диэтиламинопропионил)-фенотиазин, гидрохлорид которого получил название хлорацизина. При фармакологическом исследовании было обнаружено, что это соединение не обладает свойственной аминазину нейрорепрессивной активностью, но оказывает коронарорасширяющее действие [Вихляев Ю. И., Каверина Н. В., 1959]. Хлорацизин нашел применение в медицине при лечении стенокардии. При дальнейших экспериментальных и клинических исследованиях [Щелкунов Е. Л., 1963; Бажин А. А., Нуллер Ю. А., 1963; Лапин И. П., 1964] было обнаружено, что хлорацизин оказывает антидепрессивное действие.

Для получения более активных антидепрессантов, чем хлорацизин, был синтезирован ряд новых аминоацильных производных фенотиазина, содержащих в положении 2 фенотиази-

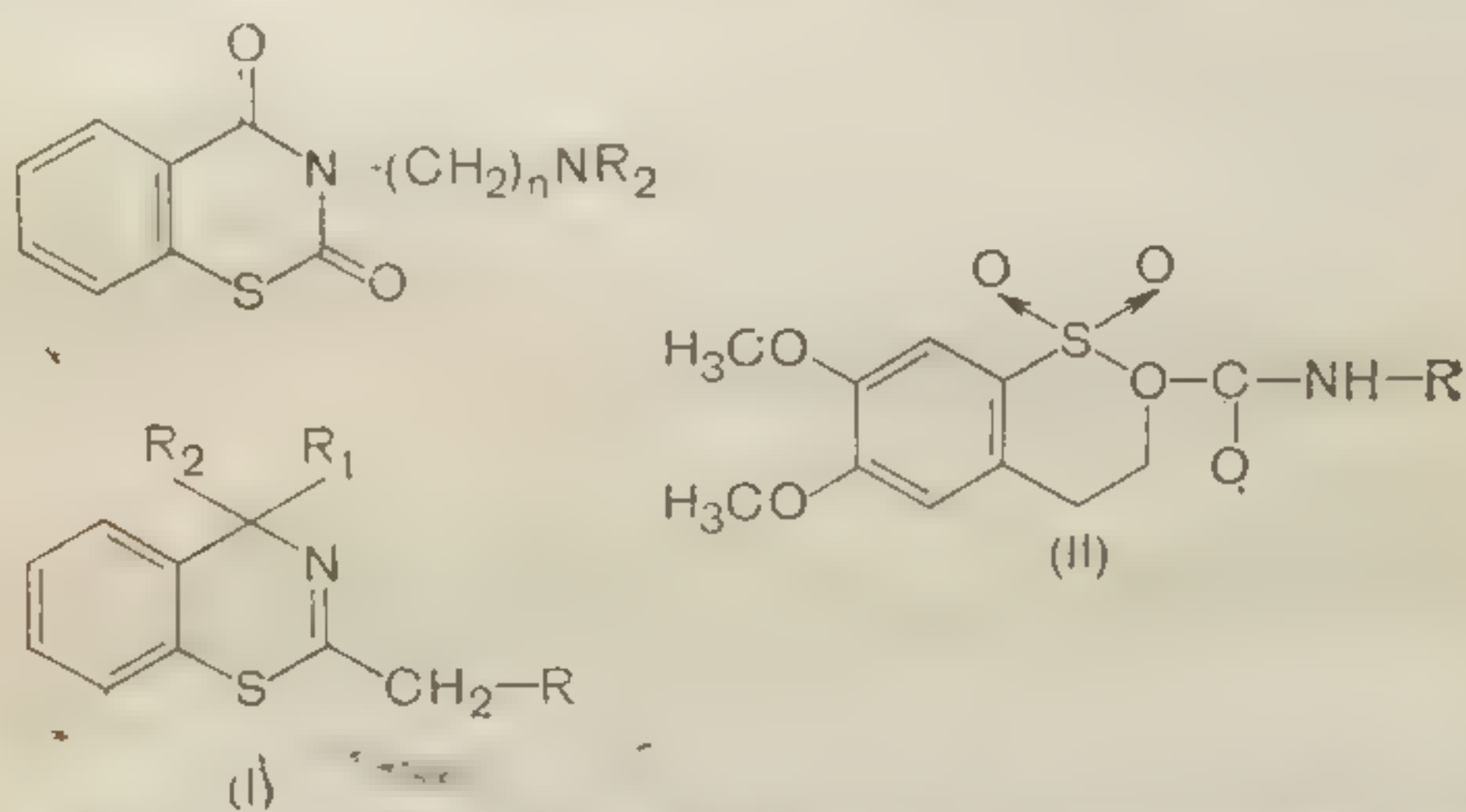


нового ядра фторметильную группу вместо атома хлора [Гриценко А. Н. и др., 1971]. Фармакологические исследования показали, что эти соединения обладают широким спектром действия. По показателям антидепрессивного действия наиболее активным оказался фторацизин. Вместе с антидепрессивными свойствами это соединение обладает сильной холинолитической активностью. Следует отметить, что молекула фторацизина содержит не только группу  $\text{CF}_3$ , но и две этильные группы при атоме азота боковой цепи, что сближает его молекулу с молекулой динезина (см. табл. 1), являющегося антипаркинсоническим средством.

Фторацизин нашел применение в качестве антидепрессанта, а также в качестве «корректора» при экстрапирамидных нарушениях, возникающих при лечении нейролептическими препаратами (см. с. 184).

Антидепрессивной активностью обладают и другие производные фенотиазина. В последнее время в качестве антидепрессантов предложен препарат меквитазин, содержащий трициклическое ядро фенотиазина (см. табл. 2). Антидепрессивная активность присуща также левомепромазину.

В поисках новых антидепрессантов в последнее время в Институте фармакологии АМН СССР изучены новые бициклические соединения — производные 1,3-бензтиазина (I) [Лопатина К. И. и др., 1981] и тиаизохромана (II) [Вальдман А. В. и др., 1981; Вальдман А. В. и др., 1981].



Соединения группы (II) являются аналогами антидепрессанта тизокромид (см. табл. 5).

Большую группу соединений, изученных во ВНИХФИ в поисках антидепрессантов, составляют производные пиразино- и пиперазино(1,2-а)индола, синтезированные проф. А. Н. Гриневым и сотр. (Шведов В. Н. и др., 1972).

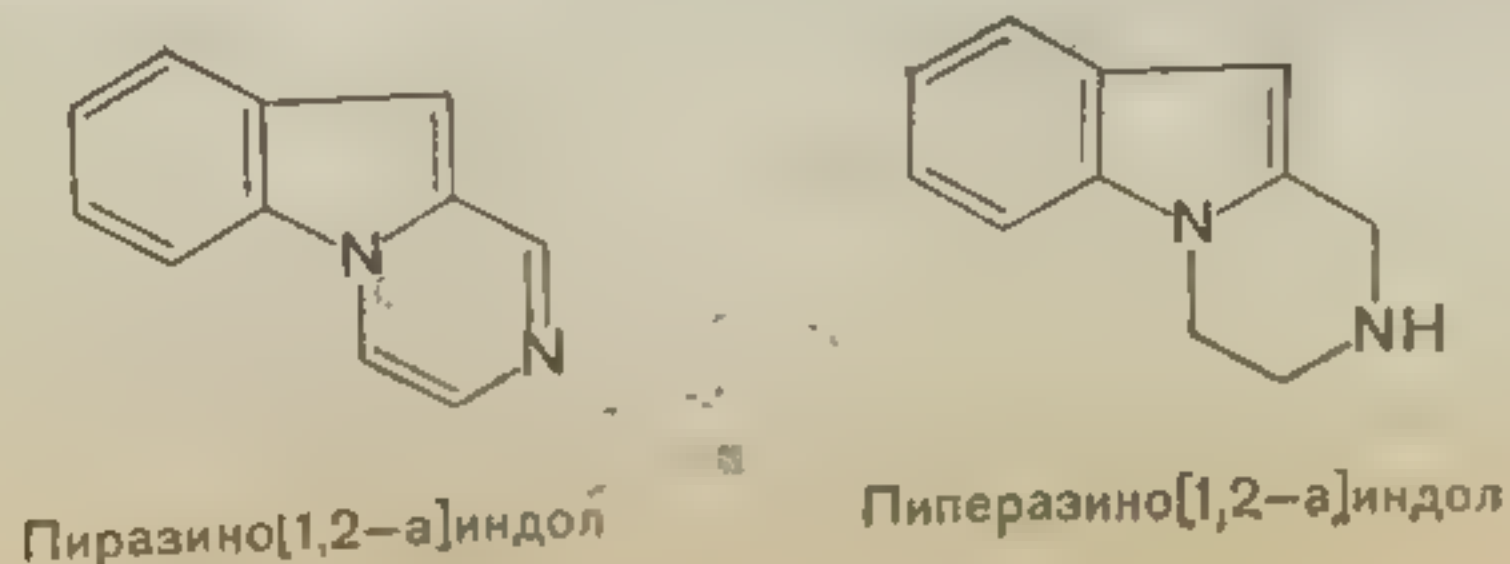
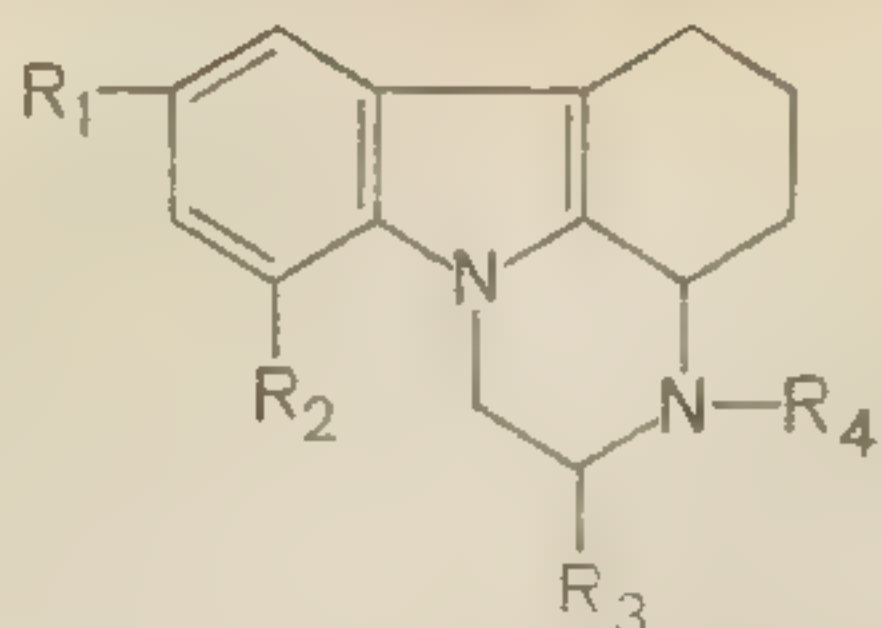




Таблица 9. Производные дигидро- и гексагидропиразино[3,2,1-j,k]карбазола

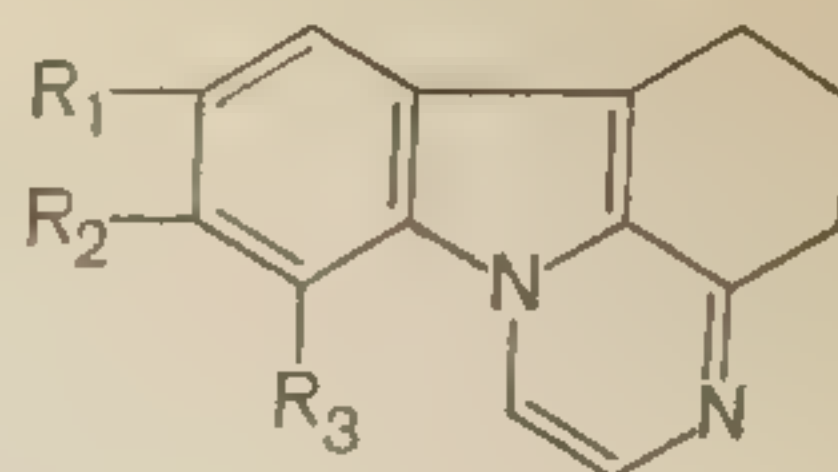
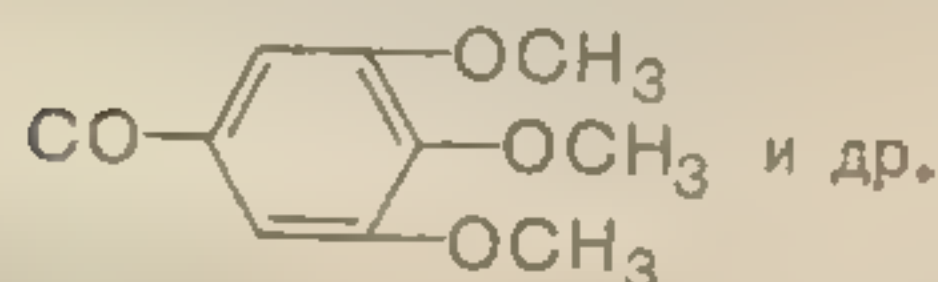


$R_1 = \text{H}; \text{CH}_3; \text{OCH}_3$  и др.

$R_2 = \text{H}; \text{CH}_3$ .

$R_3 = \text{H}; \text{C}_6\text{H}_5$ .

$R_4 = \text{H}; \text{CH}_3; \text{COCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$



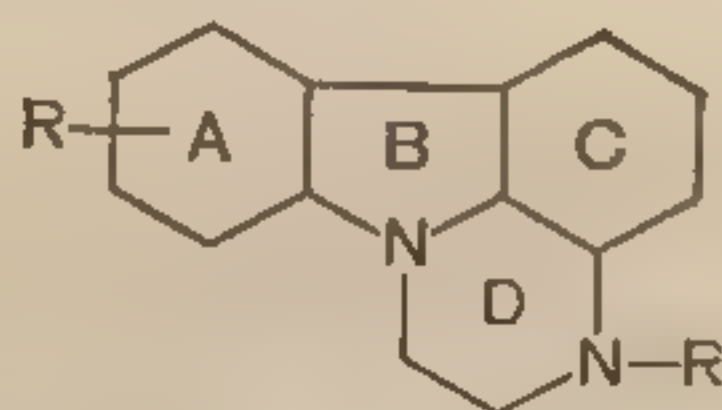
$R_1 = \text{H}; \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{Cl}; \text{CF}_3$ .

$R_2 = \text{H}; \text{CH}_3; \text{Cl}$  и др.

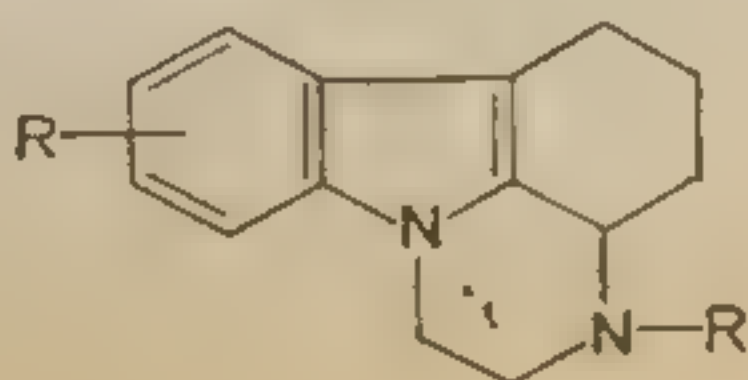
$R_3 = \text{H}; \text{Cl}$ .

На основе пиразино- и пиперазиноиндолов были получены оригинальные соединения четырехциклической структуры — пиразино- и пиперазино[3,2,1-j,k]карбазола. При изучении большого ряда соединений этой группы были обнаружены вещества с антидепрессивной и противогистаминной активностью [Андреева Н. И., Машковский М. Д., 1968; Машковский М. Д. и др., 1971; Андреева Н. И. и др., 1974].

Общая структура соединений, обладающих фармакологическими свойствами, характерными для антидепрессантов, представлена следующей формулой:



Для изучения связи между строением и действием в этом ряду соединений были синтезированы вещества, у которых менялись характер и положение заместителей в бензольном фрагменте (кольцо А), степень насыщения колец В, С и D, а также характер заместителей у атома азота пиразинового или пиперазинового цикла (табл. 9). Были также получены и изучены вещества с разомкнутым циклом С или D, т. е. трициклические соединения. Наибольшая активность была обнаружена у производных гексагидропиразино[3, 2, 1-j,k]карбазола:



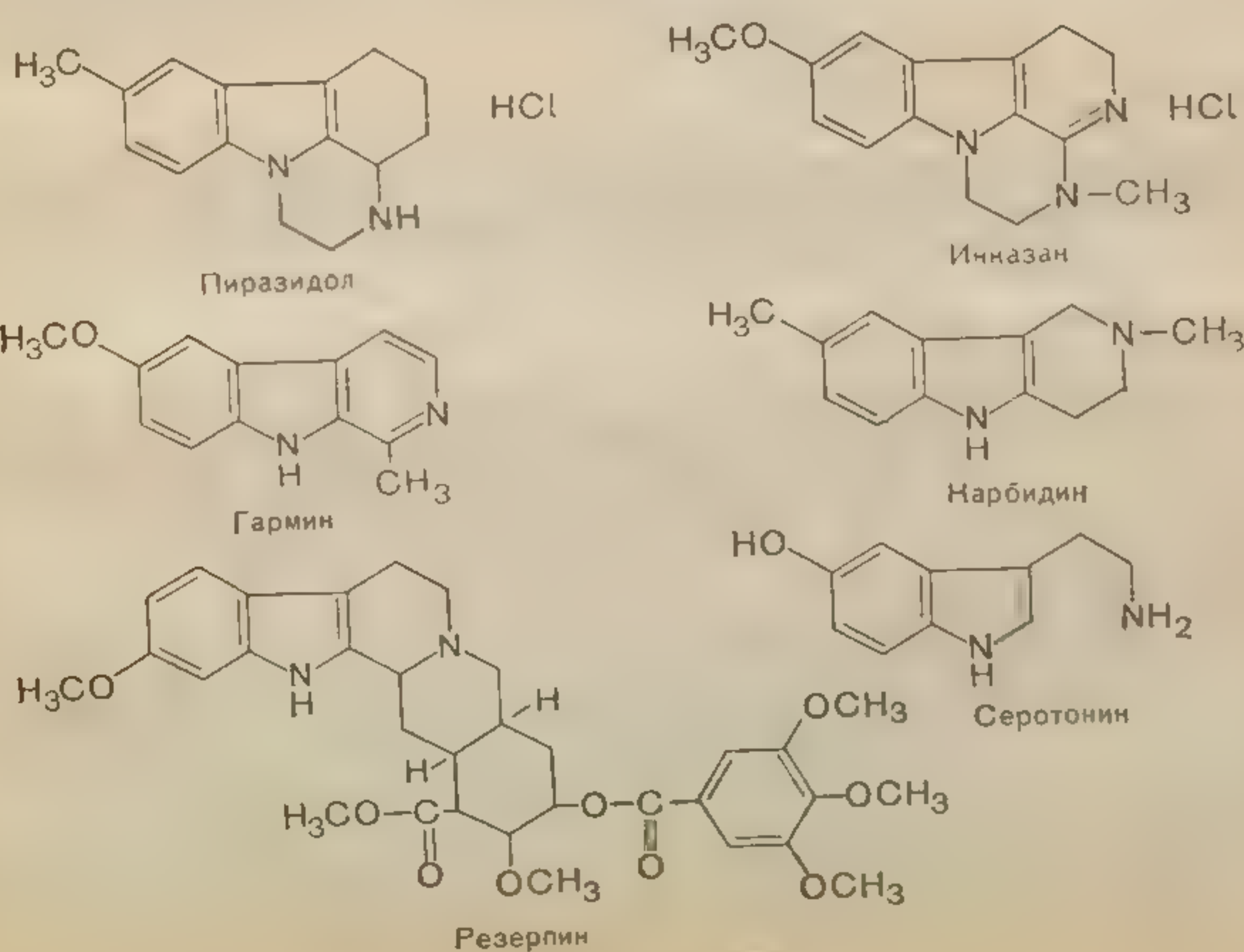


Среди всех соединений этого ряда наиболее активным по фармакологическим показателям, характерным для антидепрессантов, оказался 1,10-триметилен-8-метил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индола гидрохлорид, или 2,3,3а,4,5,6-гексагидро-8-метил-1Н-пиразино(3,2,1-*j,k*)карбазола гидрохлорид, получивший название пиразидола (международное название пирлиндол).

После подробного экспериментального и клинического изучения пиразидол был разрешен для применения в медицинской практике в качестве антидепрессанта.

Выраженной фармакологической активностью, характерной для антидепрессантов, обладают также другие производные пиразино-индола. Для наличия антидепрессивной активности у соединений этой группы необходима сохранность четырехциклической структуры; раскрытие четырехциклического ядра с переходом на соответствующие тетрагидрокарбазолы (трициклические соединения) приводит к потере антидепрессивной активности [Шведов В. И. и др., 1976].

Р. Г. Глушковым и сотр. во ВНИХФИ была синтезирована группа других оригинальных четырехциклических соединений, производных тетра- и гексагидропиразино(1,2,3-*a, b*)- $\beta$ -карболина. Из этих соединений наиболее активным по показателям антидепрессивной активности оказался 3-метил-8-метоксис-3Н,1,2,5,6-тетрагидропиразино(1,2,3-*a, b*)- $\beta$ -карболина, гидрохлорид которого получил название инказан [Андреева Н. И. и др., 1979; Андреева Н. И. и др., 1980]. Как и пиразидол, это соединение не обладает антихолинергической активностью и не оказывает кардиотоксического действия.



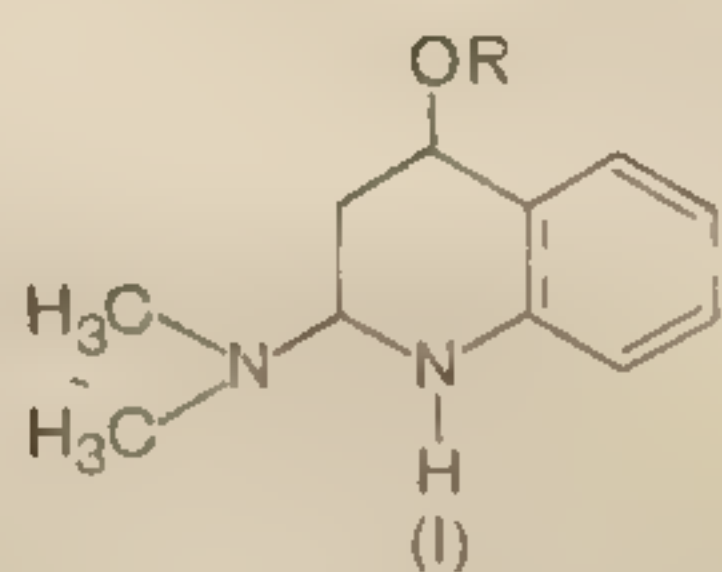


Инказан (международное название метралиндол) разрешен к применению в медицинской практике в качестве антидепрессанта.

Пиразидол и инказан могут рассматриваться как конденсированные производные индола; по химической структуре они имеют элементы сходства с молекулами некоторых других индольных производных, обладающих психотропной активностью, — резерпина, гармина, карбидина и др.

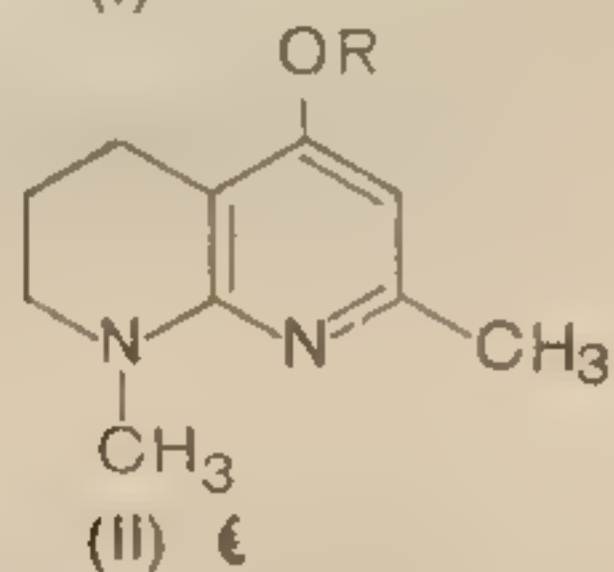
Поиск новых антидепрессантов проводился во ВНИХФИ также среди бициклических соединений. Были синтезированы и исследованы производные аминохинолина, нафтиридина, а также некоторые производные индола и азаиндолина.

Производные 2-диметиламинохинолина (I) по фармакологическим показателям антидепрессивного действия малоактивны. Производные 1,7-диметил-1,8-нафтиридина (II) обладают элементами антидепрессивного действия; более активно соединение «а», содержащее бензильный радикал, однако и оно уступает известным антидепрессантам [Марченко Н. Б. и др., 1973].



а)  $R = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$

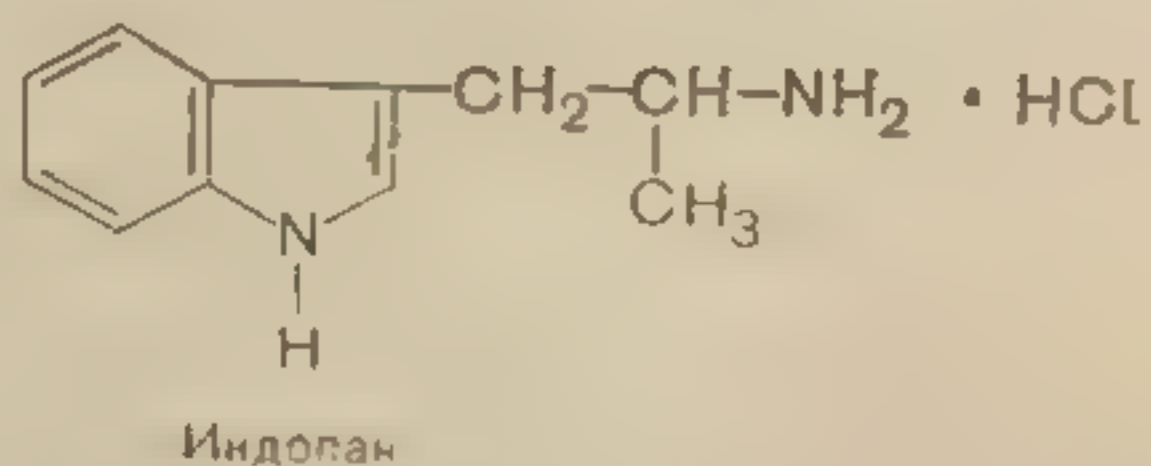
б)  $R = (\text{CH}_2)_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$



а)  $R = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$

б)  $R = (\text{CH}_2)_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$

Что касается производных индола, то фармакологическими свойствами, характерными для антидепрессантов, обладает DL-1-(3-индолил)-2-аминопропан, или  $\alpha$ -метилтриптамин, гидрохлорид которого получил название индопана.



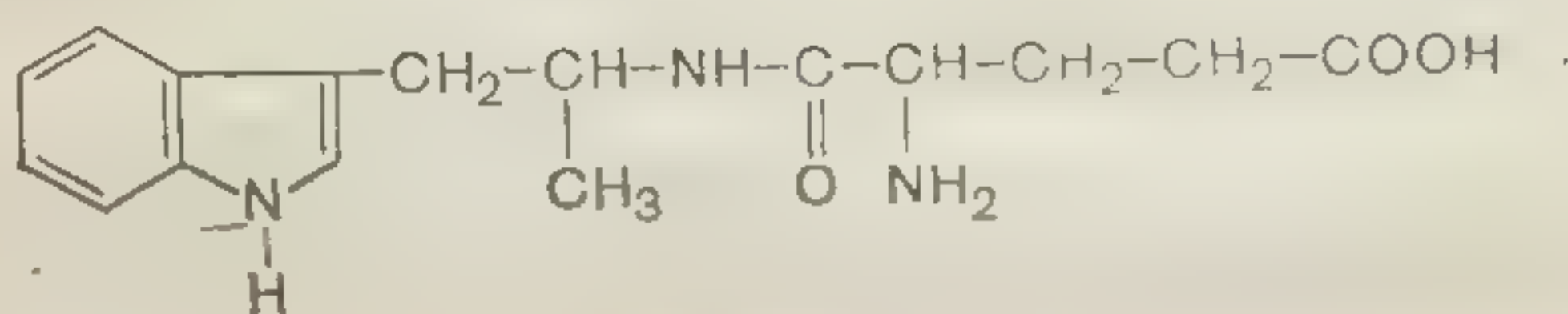
Было известно, что  $\alpha$ -метилтриптамин является ингибитором МАО [Жеребченко П. Г. и др., 1960]. Исследования нашей лаборатории [Машковский М. Д., Трубицына Т. К., 1963; Рощина Л. Ф., Машковский М. Д., 1963] показывают, что наряду с центральным стимулирующим эффектом этот препарат оказывает фармакологическое действие, сходное с эффектами



трициклических антидепрессантов и антидепрессантов ингибиторов МАО.

Индопан разрешен для применения в медицинской практике в качестве стимулирующего и антидепрессивного средства (см. с. 166).

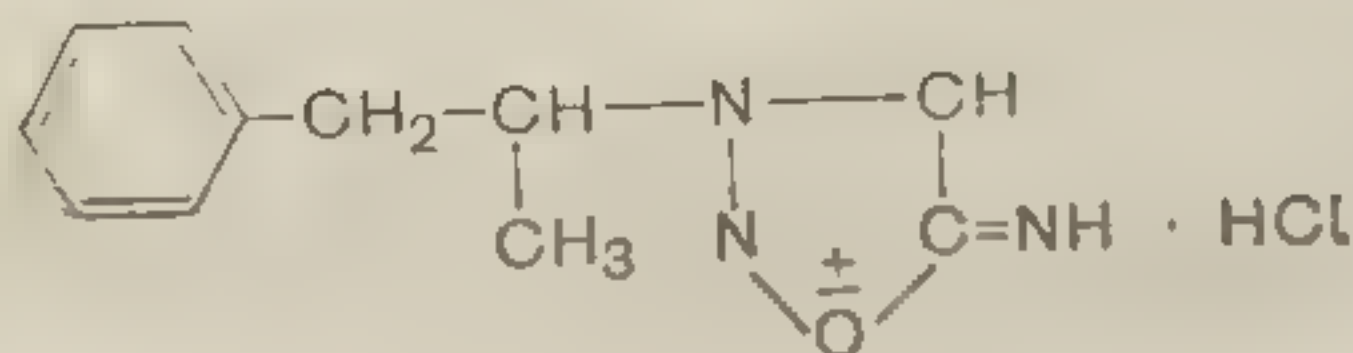
Близким к индопану по центральным фармакологическим эффектам, но со значительно меньшим периферическим симпатомиметическим действием, является глутаминовое производное индопана —  $(+)-L'-\alpha'$ -глутамил-D- $\alpha$ -метилтриптамиин, которому было дано название глутрамина [Вигдорчик В. М. и др., 1977].



Глутрамин

Это соединение проявило психостимулирующую и антидепрессивную активность, однако менее выраженную, чем у индопана.

К оригинальным препаратам, обладающим антидепрессивной активностью, относится сиднофен, представитель новой группы соединений — сиднониминов. Среди синтезированных во ВНИХФИ 3-арил и 3-арилалкилпроизводных сиднонимина обнаружены соединения, сочетающие свойства стимуляторов центральной нервной системы со свойствами ингибиторов МАО [Яшунский В. Г. и др., 1970; Альтшулер Р. А. и др., 1972]. Одним из наиболее активных препаратов, у которых сочетается психостимулирующее и антидепрессивное действие, является сиднофен, гидрохлорид 3-( $\beta$ -фенилизопропил)-сиднонимина.



Сиднофен

Препарат разрешен для применения в медицинской практике в качестве психостимулирующего и антидепрессивного средства.

Новым антидепрессантом, полученным в Институте химических наук АН Казахской ССР и изученным в Новокузнецком научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте [Соколов Д. В. и др., 1980] является цефедрин — цианэтилированное производное алкалоида эфедрина.

Новые отечественные антидепрессанты существенно дополняют современный арсенал лекарств. Они расширяют возможность лечения разных контингентов больных депрессиями. Хорошая переносимость пиразидола, инказана, азафена, отсут-

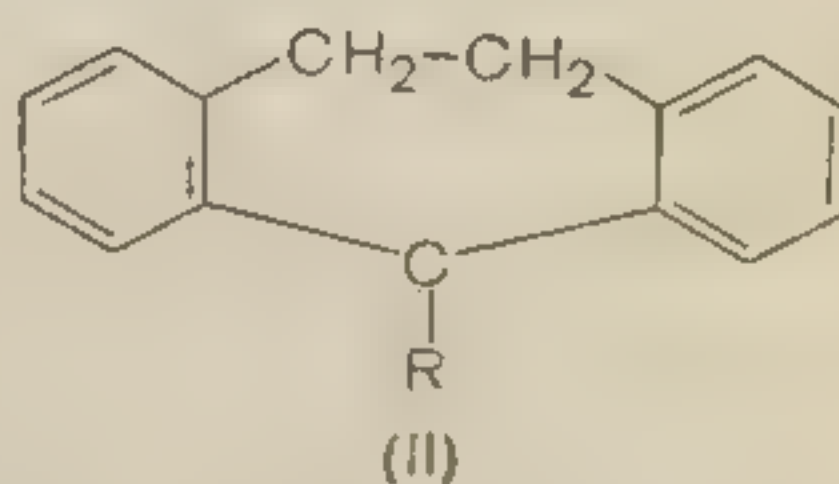
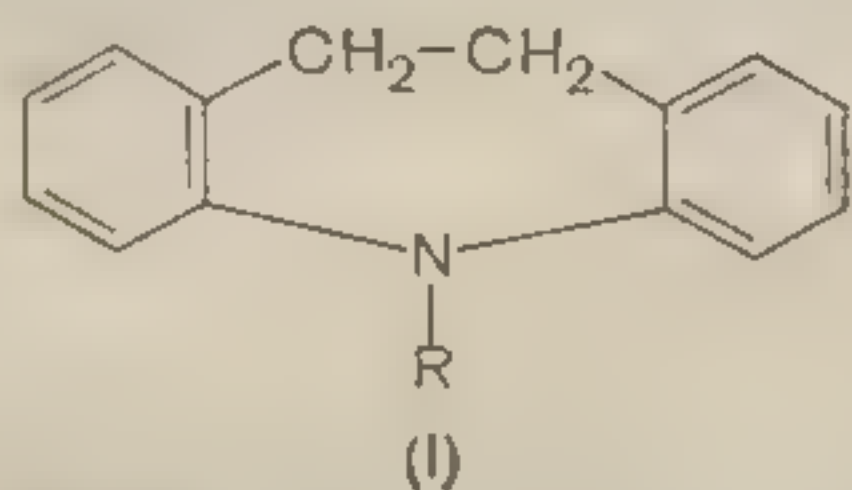


вие у них антихолинергического и кардиотоксического действия делают эти препараты особенно ценными при лечении депрессивных больных пожилого возраста, страдающих сопутствующими соматическими заболеваниями.

## 6. Антидепрессивная активность и химическая структура

Обнаружение относительно большого количества химических соединений, обладающих антидепрессивной активностью, дало возможность сопоставить их действие со структурой и попытаться выяснить, какие особенности молекул этих соединений определяют характерный для них психотропный эффект. Наиболее изученными в этом отношении являются трициклические антидепрессанты [Лапин И. П., 1964; Stach K., Pöldinger W., 1966].

Основные представители этой группы (имипрамин, амитриптилин и их ближайшие аналоги) состоят из липофильного трициклического ядра, центральное кольцо которого «окаймлено» двумя ароматическими фенильными кольцами и соединено с полярной аминоалкильной цепью. В зависимости от структуры центрального кольца, соединения этой группы можно разделить на две подгруппы: (I) дифениламинные (иминодифенильные или дифензазепиновые) соединения, у которых боковая цепь (R) присоединена к центральному атому азота гетероцикла и (II) дифенилметановые (дифензацетилпептадиеновые), у которых цепь присоединена двойной связью к углеродному атому.



К соединениям подгруппы (I) относятся имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, лофепрамин, опипрамол и др.; к соединениям подгруппы (II) — амитриптилин, нортриптилин, доксепин, досулепин, мелитрацен, ноксиптилин и др. (см. табл. 2). Центральное кольцо всех этих соединений включает две метиленовые группы ( $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ ), как у имипрамина, кломипрамина, тримипрамина, лофепрамина, ноксиптилина и др. или одну метиленовую группу и гетероатом (обычно S, O, N), как у досулепина, доксепина, эланзепина и др.

Целый ряд трициклических антидепрессантов, сохраняя отдельные элементы этой структуры, отличается, однако, по деталям строения от соединений указанных подгрупп.

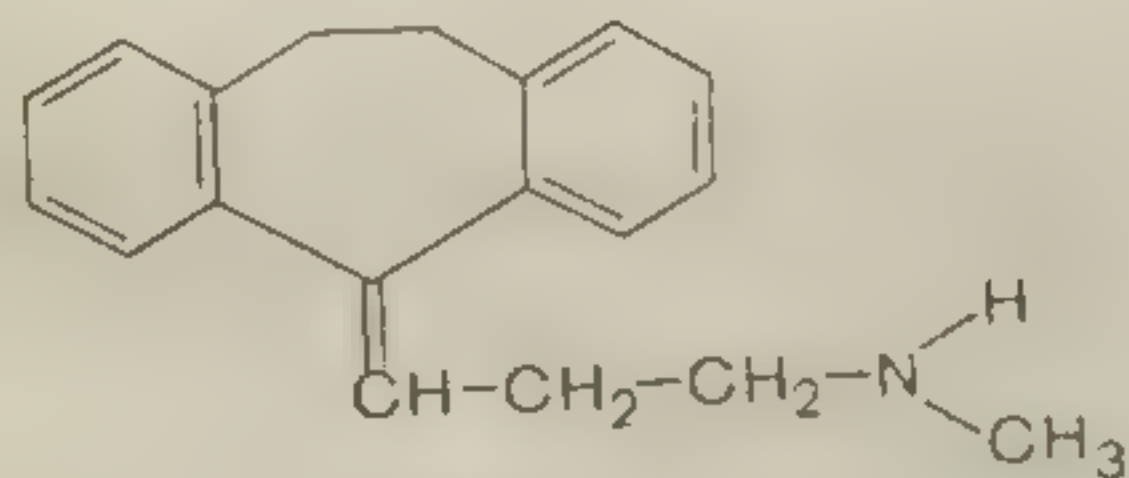
Наличие и степень антидепрессивной активности зависят от строения и пространственной ориентации гетероцикла, от стро-



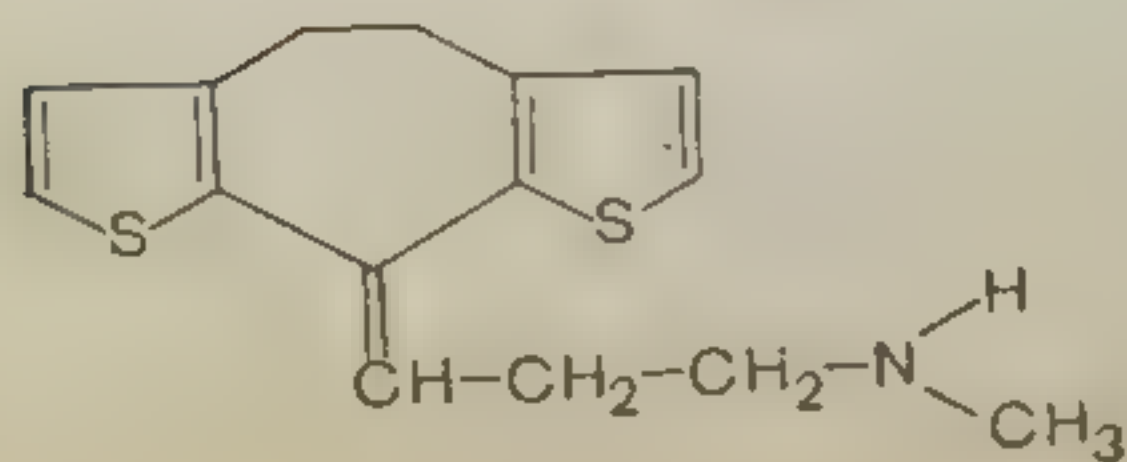
ения боковой цепи, от наличия и характера заместителей в разных положениях гетероцикла.

При рассмотрении строения трициклических антидепрессантов дифениламиновой и дифенилметановой структуры в двумерном (оптическом) измерении они имеют сходство со строением трициклических нейрорептиков (аминазина и др.). Однако если их рассматривать в трехмерном измерении на пространственных молекулярных моделях, то между антидепрессантами и нейрорептиками имеется существенное конформационное различие. У трициклических нейрорептиков все три кольца гетероцикла лежат в одной плоскости, в то время как у трициклических антидепрессантов — имипрамина, амитриптилина и их ближайших аналогов, ароматические кольца выступают из плоскостной системы и кольцевая система в цепи приобретает неплоскую (завернутую под углами — «скрученную») конфигурацию. Это зависит от увеличения размеров среднего кольца в связи с заменой атома азота в центральном кольце фенотиазинов на две метиленовые группы или одну метиленовую с гетероатомом. У дибензоциклогептадиеновых производных (амитриптилин и др.), у которых атомы углерода гетероцикла и боковой цепи соединены двойной связью, молекулы имеют несколько более плоскую конфигурацию, чем молекулы дибензоазепиновых соединений (имипрамина), и они обладают меньшей антидепрессивной (тимолептической) активностью и оказывают транквилизирующее действие. У фенотиазиновых же соединений разветвление боковой цепи с введением дополнительной метиленовой группы выводит кольца молекулы из одной плоскости и такое соединение приобретает антидепрессивное действие. Препаратом такой структуры является левомепромазин, сочетающий нейрорептические и антидепрессивные свойства.

Наличие в молекуле трициклических антидепрессантов неплоского центрального семичленного кольца является, по-видимому, важным условием их активности. При наличии семичленного кольца, но при плоской конфигурации молекулы соединения неактивны.



Нортриптилин — соединение «неплоской» структуры — активен



Аналогичное соединение «плоской» структуры неактивно



Включение в семичленную структуру центральной части гетероцикла гетероатомов (S, O, N) обычно несколько усиливает активность соединений без существенного изменения характера действия аналогичного соединения без гетероатома.

Замена семичленного кольца в центральной части гетероцикла на шести- или пятичленное кольцо приводит, как правило, к понижению активности, а существенные изменения гетероцикла, как это имеет место у иприндола, могут привести к значительному изменению фармакологических свойств и механизма действия (при сохранении основного — антидепрессивного эффекта).

Большое значение для антидепрессивной активности имеет строение боковой цепи молекулы, представленной обычно алкиламиноалкильным радикалом. Наличие у большинства трициклических антидепрессантов аминоалкильного радикала сближает их по структуре этой части молекулы с биогенными аминами (норадреналином, дофамином, серотонином, гистамином и др.), также имеющими аминоалкильную боковую цепь. Полагают, что жесткий участок молекулы трициклических антидепрессантов (трициклическая система) обеспечивает «узнавание» соединением рецептора, а гибкий участок (боковая цепь) служит для «тонкой подстройки» [Дашевский В. Г., 1981]. Аминоалкильная цепь трициклических антидепрессантов, являющаяся конформационно лабильным радикалом, в значительной мере определяет поэтому активность соединений. Замещенная аминогруппа аминоалкильной цепи является акцептором водородной связи.

Степень замещения аминогруппы оказывает влияние на фармакологические свойства соединений. Различают поэтому трициклические антидепрессанты, являющиеся третичными (имипрамин, амитриптилин, доксепин, мелитрацен и др.) или вторичными (дезметилимипрамин, нортриптилин и др.) аминами.

У некоторых антидепрессантов аминоалкильная цепь заменена циклической алкиламиновой системой (данитрацен, хинупрамин и др.). Как правило, более активны соединения с «линейной» аминоалкильной цепью, у которых аминогруппа соединена с азотом гетероцикла тремя метиленовыми группами; соединения с двумя метиленовыми группами менее активны.

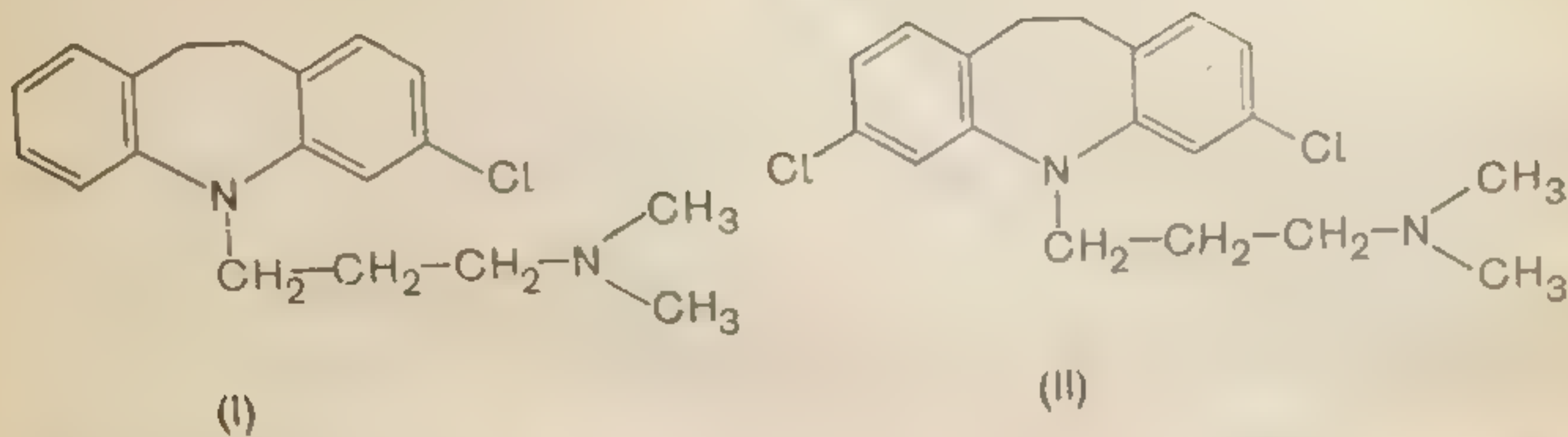
Введение заместителей в фенильное ядро гетероциклической системы приводит к изменениям антидепрессивной активности. Кломипрамин (моноклоримипрамин; I) несколько отличается от имипрамина (по влиянию на захват моноаминов и по стимулирующей активности; см. с. 179); он обладает сильной антидепрессивной активностью, а соответствующее дихлорзамещенное соединение (II) антидепрессивной активностью не обладает.

Изложенные выше закономерности связи между структурой и действием имеют важное значение для поиска новых ан-





тидепрессантов. Синтез новых трициклических соединений с учетом этих закономерностей приводит обычно к получению веществ, оказывающих в той или иной степени антидепрессивный эффект.



Антидепрессивной активностью могут, однако, обладать соединения, существенно отличающиеся по строению от трициклических антидепрессантов. Так, пиразидол, инказан, миансерин, мапротилин и другие антидепрессанты являются тетрациклическими соединениями, номифензин, тразодон и др. — бициклическими, а ряд других новых антидепрессантов не имеют циклических систем. В молекулах большинства этих соединений имеются отдельные структурные элементы, характерные для трициклических антидепрессантов; как правило, это аминоалкильная («линейная» или циклизованная) цепь с замещенной аминогруппой. У некоторых соединений (например, у пиразидола, инказана, номифензина) прослеживается структурное сходство с молекулой биогенных моноаминов — дофамина, серотонина. В целом, однако, эти соединения значительно отличаются по строению от «типичных» антидепрессантов.

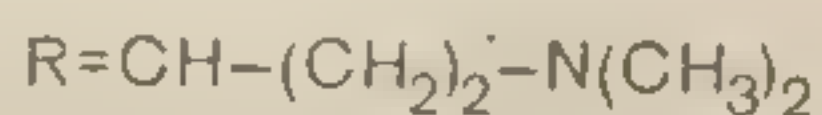
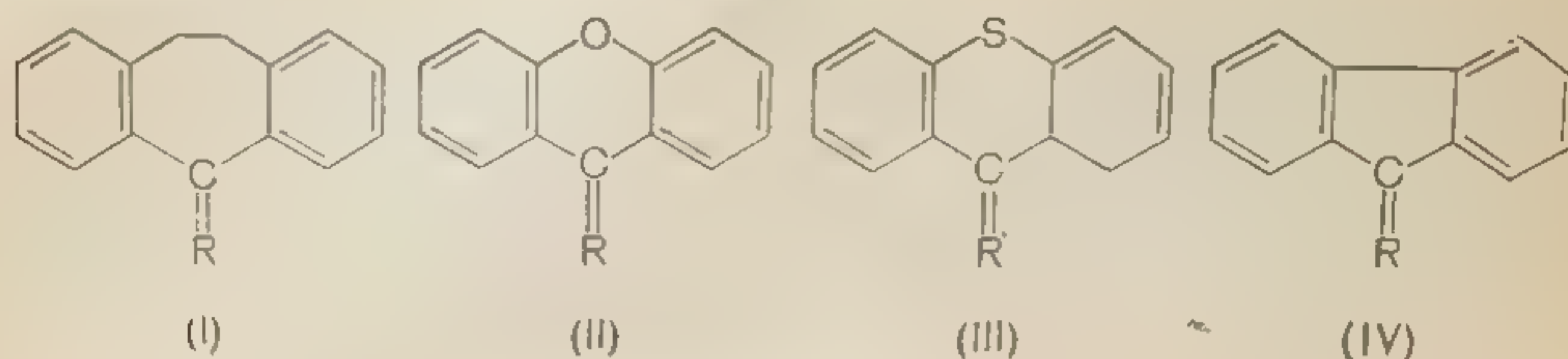
Очевидно, что антидепрессивное действие может зависеть от разных свойств молекулы. Следует учитывать, что структурные особенности разных антидепрессантов могут сопровождаться также различиями в механизме их действия.

Структура и связанные с ней физико-химические свойства соединений могут иметь значение не только для спектра и силы антидепрессивной активности, но и для общих фармакологических свойств антидепрессантов, в том числе тех, с которыми могут быть связаны побочные эффекты и токсическое действие.

Различия в структуре амитриптилина и имипрамина сопровождаются, например, наличием у первого значительно большей антихолинергической активности. Характерным для амитриптилина является транквилизирующее действие. По данным В. В. Виноградова и С. С. Крылова (1981), замена группы  $—CH_2—CH_2—$  в центральном кольце молекул амитриптилина (дамилена; I) на атом кислорода (II) приводит к усилению транквилизирующего действия, уменьшению антихолинергической активности и снижению токсичности. Замена атома кислорода на атом серы (III) приводит к возрастанию транквилизирующего действия и появлению заметной центральной

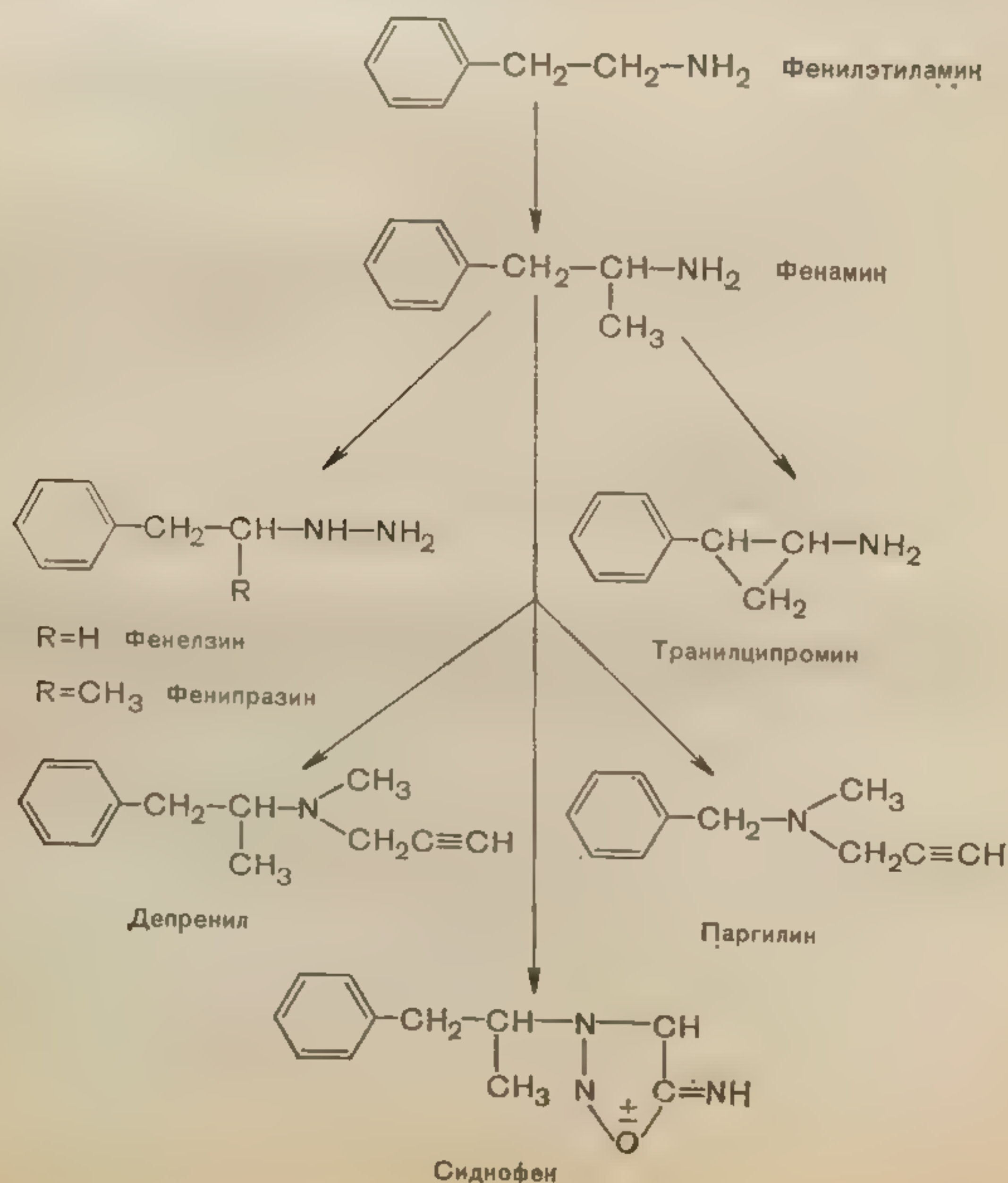


м-холинолитической активности, а превращение центрального семичленного кольца молекулы имипрамина в пятичленное (IV) приводит к уменьшению указанных видов биологического действия.



Изменения активности и спектра действия этих и других трициклических соединений может быть связано с изменением их физико-химических свойств, в том числе константы ионизации. Показано [Лапин И. П. и др., 1970], что у аминопропионильных производных иминодибензила оптимальная фармако-

Таблица 10. Антидепрессанты-ингибиторы МАО, производные фенилэтиламина





логическая активность, характерная для антидепрессантов, наблюдается при  $pK_a$ , близкой к  $pK_a$  имипрамина (8,6).

Что касается структуры и действия антидепрессантов — ингибиторов МАО, то заслуживает внимания возможность получения при модификации их молекул соединений с избирательным действием на разные виды МАО.

Ряд антидепрессантов — ингибиторов МАО, может быть отнесен к производным фенилэтиламина (табл. 10). Фенелзин, фенипразин, транилципромин не являются избирательно действующими ингибиторами МАО. Среди близких же к ним соединений депренил и паргилин являются избирательными ингибиторами МАО типа Б.

Некоторое структурное сходство с фенелзином имеет сиднофен, обладающий антимонаминоксидазной активностью.

Антимонаминоксидазная активность свойственна также ряду индольных соединений, обладающих антидепрессивной активностью, в том числе  $\alpha$ -метилтриптамину (индопану). Избирательным ингибитором МАО типа А является оригинальный отечественный антидепрессант пиразидол, в структуре которого содержится конденсированное индольное ядро. Такое же ядро содержится в молекуле инказана, который также оказывает антимонаминоксидазное действие.



## II

### Механизмы действия антидепрессантов

Антидепрессанты назначают внутрь и парентерально. При обоих способах введения они обычно хорошо всасываются и поступают в органы и ткани, в том числе в ткани мозга. Как правило, концентрация антидепрессантов во внутренних органах (печень, почки, легкие и др.) значительно превышает их концентрацию в центральной нервной системе, тем не менее основное влияние они оказывают на биохимические и физиологические процессы мозга. Судя по экспериментальным данным, ткани мозга имеют высокую степень сродства к антидепрессантам. Радиолигандным методом отмечено сильное связывание ими прамина и других трициклических антидепрессантов корой мозга, гипоталамусом, полосатым телом при отсутствии специфического связывания этих препаратов мембранами из тканей сердца и семявыносящего протока [Raisman R. et al., 1980].

Механизм действия антидепрессантов изучен неполностью. Как и другие психотропные препараты, они оказывают сложное влияние на морфологические структуры и функции мозга. По мере накопления сведений о нейробиохимических и нейрофизиологических процессах мозга, представления о механизмах действия этих препаратов меняются и совершенствуются. Наиболее изучено влияние антидепрессантов на процессы синаптической передачи нервного возбуждения. Судя по многочисленным экспериментальным данным, влияние на указанные процессы является ведущим звеном в механизме действия этих препаратов. Нельзя, однако, не учитывать, что оказываемые антидепрессантами, как и другими психотропными препаратами, физиологические эффекты, являются следствием комплексного влияния на разные функции мозга и организм в целом. Они могут влиять на процессы, происходящие в теле нейрона, в нейроглии, на глионейрональные взаимоотношения, на разные звенья метаболизма мозга, на его кровоснабжение и т. д. Влияние антидепрессантов на эти процессы пока мало изучено, но экспериментальные материалы свидетельствуют о том, что для полного понимания механизма действия этих препаратов необходимо учитывать диалектическое единство оказываемых ими многогранных эффектов.



Современные антидепрессанты — это препараты разных химических групп, различающиеся по фармакологическим свойствам и по влиянию на разные звенья синаптической передачи. Разные группы антидепрессантов и отдельные препараты могут по-разному влиять на биосинтез, депонирование, высвобождение и инактивацию разных нейромедиаторов, на взаимодействие медиаторов с рецепторами и т. д. Они могут соответственно различаться и по особенностям терапевтического действия; однако общим, основным для всех антидепрессантов свойством является тимолептический эффект. Этот эффект, несомненно, связан с влиянием антидепрессантов на нейрохимические процессы мозга, в первую очередь на нейромедиаторную передачу. По влиянию на эту передачу, особенно на ее начальные звенья, отдельные антидепрессанты различаются между собой, однако в дальнейшем при переходе на постсинаптические процессы, на уровень «вторичных передатчиков», на биосинтез макроэргов и т. д. проявляются последующие общие эффекты, приводящие к формированию специфической психотропной активности разных антидепрессантов.

Следует учитывать, что оказываемые антидепрессантами эффекты могут быть обусловлены не только самими веществами, но и образующимися в процессе их превращения в организме метаболитами.

## 1. Краткие сведения о синаптической передаче нервного возбуждения

Синапсы или межнейронные контакты занимают основную часть всей нейрональной поверхности мозга. Каждый нейрон (нейрон) имеет множество контактов. У отдельных нейронов количество синапсов варьирует от нескольких десятков до нескольких тысяч. Этим обеспечивается множественная связь между нейронами и целостность всей нервной системы.

Электронно-микроскопические исследования дали возможность выявить ультраструктуру синапсов. Показано, что синапс состоит из трех главных компонентов: пресинаптической области, синаптической щели и постсинаптической области (рис. 1).

Пресинаптическая область образуется отростком нейрона (терминалью) и имеет характерные варикозные расширения, содержащие множество синаптических пузырьков, являющихся местом хранения (а частично и синтеза) химических медиаторов. В пресинаптических отростках содержатся также митохондрии и другие структуры, а также небольшое количество аксоплазмы. В области ближайшего контакта с постсинаптической мембраной пресинаптическая мембрана имеет специфические утолщения.

Синаптические связи могут образовываться с постсинаптическими мембранами, находящимися на дендритах и их веточ-



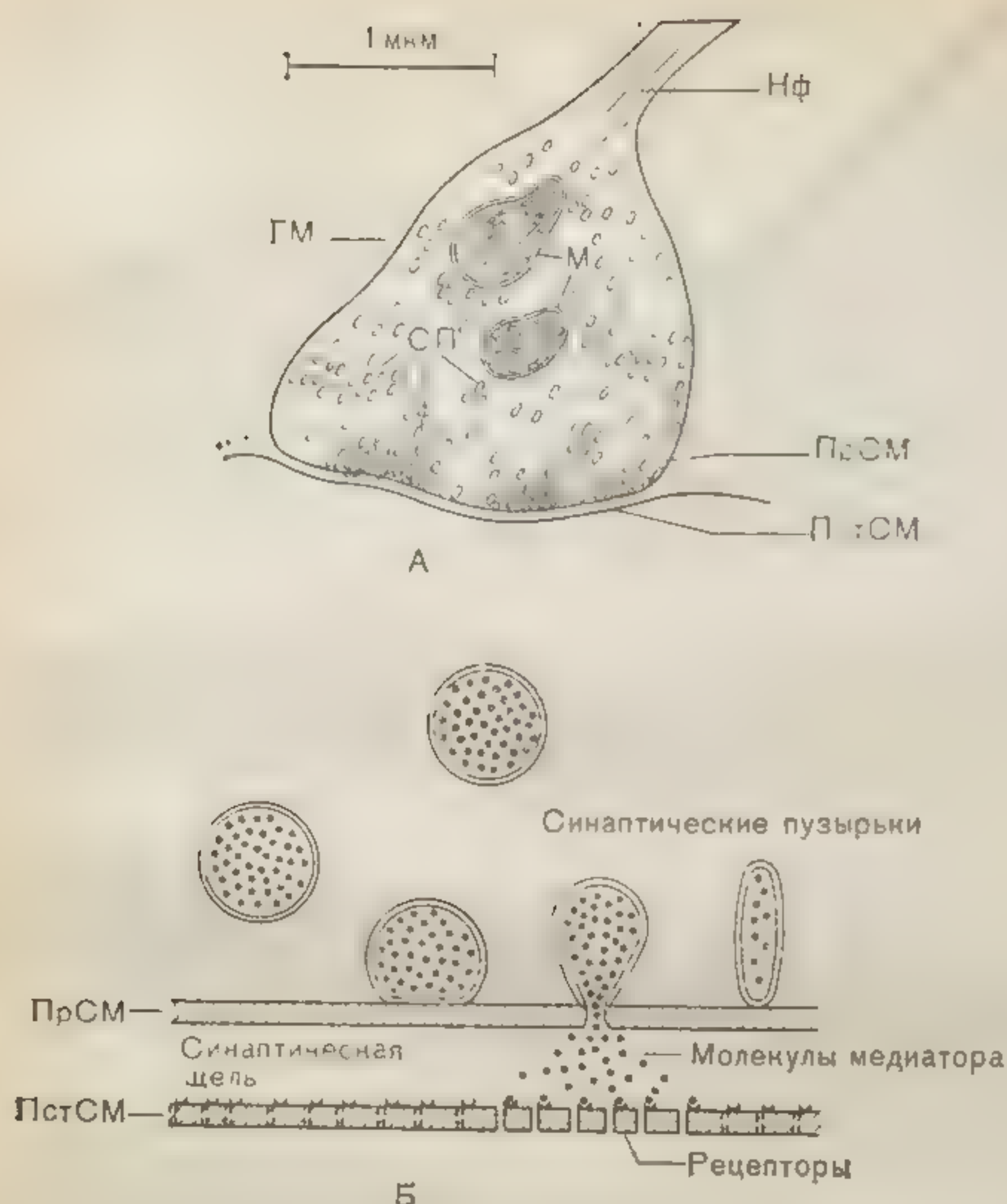


Рис. 1. Схема синапса с химической передачей возбуждения.

А — электронно-микроскопическая структура синапса [De Robertis, 1964]. Нф — нейрофибриллы; СП — синаптические пузырьки; М — митохондрии; ПрСМ — пресинаптическая мембрана; ПостСМ — постсинаптическая мембрана; ГМ — мембрана глияльной клетки, окружающей синапс; Б — выход молекул медиатора (экзоцитоз) в синаптическую щель и их взаимодействие с рецепторами [М. Я. Михельсон, 1970].

ках (шипиках), реже — на теле нервной клетки (соне). Наиболее частой формой связи между нервными клетками являются аксодендритические и аксосоматические, возможны и аксоаксональные и другие виды синаптической связи.

Синаптическая щель представляет собой узкое пространство (20—40 нм у центральных синапсов), содержащее мелкогранулярный осмиофильный материал, обладающий свойствами полисахаридного геля.

Область ближайшего контакта терминалей с постсинаптической мембраной составляет активную зону синапса. Здесь происходит выделение медиаторов из пресинаптической зоны и их действие на постсинаптические клетки.

Основным механизмом передачи нервного возбуждения в области синапсов является химическая медиация. Под влиянием нервных импульсов происходит выделение в синаптическую щель содержащегося в синаптических пузырьках пресинаптических терминалей химического медиатора, оказывающего воздействия на постсинаптическую мембрану контактирующего нейрона.

Вслед за осуществлением функции передатчика нервного возбуждения медиатор удаляется из синаптической щели при помощи специфических процессов инактивации (обратный захват в пресинаптические нервные окончания, инактивирование специальными ферментами).

Медиаторы (нейромедиаторы, нейротрансмиттеры, синаптические передатчики) — это химические вещества, образующие



еся в нервной ткани и осуществляющие химическую фазу процесса синаптической передачи.

По современным данным [Сахаров Д. А., 1974; Bagdas J. et al., 1978], биогенные физиологически активные вещества могут быть причислены к нейромедиаторам при следующих условиях: 1) наличие в невритах предшественников и ферментов, необходимых для синтеза и метаболизма соответствующего медиатора; 2) осуществление в невритах синтеза этого медиатора; 3) накопление синтезированного вещества в синаптических пузырьках пресинаптических нервных окончаний; 4) выделение (кальцийзависимое) вещества из пресинаптических окончаний в синаптическую щель под влиянием нервных импульсов; 5) взаимодействие с постсинаптическими рецепторами с осуществлением специфического физиологического эффекта; 6) инактивирование «отработавшего» медиатора с помощью специальных биологических механизмов; 7) идентичность действия соответствующих (низких) концентраций «экзогенного» (при аппликации, микроионофорезе) медиатора и эндогенного медиатора на рецепторы постсинаптической мембраны. Медиаторы проявляют биогенную активность в очень низких концентрациях и только в свободной форме. Они неравномерно распределяются в разных отделах мозга и в периферической нервной системе. Для них характерна большая скорость кругооборота, они действуют кратковременно, в ограниченном пространстве и на незначительном расстоянии от места выделения.

В настоящее время известен ряд биогенных веществ, выполняющих функции медиаторов и удовлетворяющих изложенным выше условиям. Это в первую очередь ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и некоторые другие аминокислоты. Предполагают, что роль нейромедиаторов выполняют также другие биогенные соединения.

Первые данные об участии биогенных химических веществ в передаче нервного возбуждения относятся к 1901 г., когда Эллиот в лаборатории английского физиолога Ленгли установил, что адреналин оказывает симпатомиметическое действие и высказал предположение, что это вещество выделяется из нервных окончаний при раздражении симпатических нервов и служит передатчиком нервного возбуждения.

В дальнейшем концепция нейромедиации получила широкое развитие. Было показано, что химическая медиация имеет место не только в окончаниях симпатических нервов, но и на разных уровнях нервной системы; было обнаружено, что медиаторами нервного возбуждения является целый ряд биогенных химических соединений; была также уточнена природа химического медиатора в симпатических нервных окончаниях, им оказался не адреналин, а норадреналин [Euler U., 1946]. Был изучен процесс биосинтеза и метаболизма разных медиа-



торов, механизм их взаимодействия с рецепторами и т. д. Однако сложный, многозвеньевой процесс передачи нервного возбуждения до сих пор окончательно не изучен, он является предметом дальнейших разносторонних исследований.

В настоящее время наиболее изучена передача нервного возбуждения в периферической нервной системе и закономерности, установленные для периферической нейромедиации обычно экстраполируют на передачу возбуждения в центральной нервной системе. Такой перенос является условным, так как в центральной нервной системе нейромедиаторные процессы организованы значительно сложнее. В первую очередь это связано со сложностью структурно-функциональной организации мозга. Кроме того, в нейрохимические процессы мозга вовлечено значительно больше нейромедиаторов и других биогенных физиологически активных веществ, чем в периферической нервной системе. В периферической передаче нервного возбуждения у теплокровных в основном участвуют два медиатора: ацетилхолин и норадреналин; в мозге, кроме них, содержатся дофамин, серотонин, ГАМК, гистамин, глицин, глутаминовая кислота и другие соединения, выполняющие в той или другой степени нейромедиаторную функцию. В последние годы было установлено наличие в мозге энкефалинов, эндорфинов и других нейропептидов. Все эти и другие содержащиеся в мозге физиологически активные вещества оказывают сложное, взаимосвязанное влияние на нейрохимические процессы и функции мозга. Недостаточно ясен вопрос о медиаторной специфичности невроцитов мозга. Хотя современные методы исследования (электронная микроскопия, микроионофорез, флюоресцентная гистохимия, радионуклидные и другие методы) позволяют с большой точностью определить наличие и локализацию разных биогенных физиологически активных веществ, до сих пор удалось идентифицировать медиаторы только в небольшой части невроцитов мозга. Несмотря, однако, на сложную организацию и недостаточную изученность нейромедиации в центральной нервной системе, она все же подчинена общим закономерностям структуры и функции синапса и накопленные к настоящему времени данные о синаптической передаче нервного возбуждения успешно используются для решения разных проблем психофармакологии, в том числе для объяснения механизмов действия психотропных препаратов.

## 2. Участие нейромедиаторов и нейромодуляторов в передаче возбуждения в центральной нервной системе

Действие антидепрессантов на синаптическую передачу является сложным многозвеньевым процессом. Невроциты гетерогенны по цитохимической природе. В зависимости от нейро-



медиатора, при помощи которого осуществляется передача возбуждения в терминалях, различают норадренергические, дофаминергические, серотонинергические, холинергические, ГАМК-ергические и другие нейротиты и соответственно норадренергические, дофаминергические, серотонинергические и другие процессы.

Как правило, антидепрессанты одновременно действуют на разные нейромедиаторные процессы. Кроме того, они влияют на разные звенья передачи возбуждения. Преимущественное влияние на те или другие нейромедиаторы и звенья нервной передачи может существенно сказываться на механизме действия соответствующих антидепрессантов и на вызываемых ими физиологических эффектах.

### А. Катехоламины и серотонин

В настоящее время наиболее изучено влияние антидепрессантов на норадренергические, дофаминергические и серотонинергические процессы.

Норадреналин, дофамин и серотонин являются моноаминами: первые два соединения относятся к группе катехоламинов (т. е. фенилалкиламинов, содержащих оксигруппы в положениях 3 и 4 фенильного ядра); к этой же группе относится адреналин. Серотонин (5-окситриптами) является индолилалкиламином.

В связи с работами U. Euler (1946), показавшими, что медиатором нервного возбуждения в окончаниях постганглионарных симпатических волокон млекопитающих является норадреналин, началось широкое изучение центральной нейромедиаторной роли этого биогенного вещества. В 1954 г. M. Vogt, пользуясь гистохимическим флюоресцентным методом, изучила распределение норадреналина в разных отделах мозга. С тех пор накопилось много данных о роли норадреналина в передаче нервного возбуждения как в периферической, так и в центральной нервной системе; процессы и структуры, связанные с этим медиатором, стали обозначать как «норадренергические» или «адренергические».

Серотонин впервые был обнаружен в сыворотке крови в 1948 г. Название связано со способностью этого биогенного вещества повышать тонус гладкой мускулатуры. В 1949 г. серотонин был получен в чистом виде и идентифицирован химически как 5-окситриптами. В 1953 г. серотонин был обнаружен в центральной нервной системе, и вскоре было высказано предположение о роли этого моноамина как нейромедиатора [Brodie B., Shore P., 1957]. В настоящее время накоплен большой материал о центральном нейромедиаторном действии серотонина. Процессы и структуры, связанные с этим медиатором, стали обозначать как «серотонинергические».

Что касается дофамина, то длительное время этот амин рассматривался как промежуточный продукт биосинтеза нор-



адреналина и только в дальнейшем стала очевидной его роль как самостоятельного нейромедиатора. В 1958 г. А. Carlsson и соавт. показали, что дофамин является медиатором возбуждения, особенно в лимбической и экстрапирамидной системе, а также в других отделах мозга.

Адреналин в отличие от норадреналина и дофамина существенной роли в передаче нервного возбуждения не играет. Он является основным гормоном мозгового слоя надпочечника, участвующим в ряде физиологических процессов; он содержится также в центральной нервной системе, но основную роль в адренергических процессах мозга играет норадреналин.

Норадреналин, дофамин и серотонин содержатся в разных отделах мозга. Катехоламинергические и серотонинергические нейроны иннервируют большие области мозга. Посредством дорсального пути, берущего начало от норадренергических клеток (группа  $A_6$ ), локализованных в области голубого пятна (*locus coeruleus*), норадренергические аксоны достигают коры головного мозга, гиппокампа, миндалевидных ядер. Терминали вентрального норадренергического пучка, образованного аксонами клеток группы  $A_1-A_2-A_5-A_7$ , иннервируют мезэнцефалическую ретикулярную формацию, задний гипоталамус, перегородку (септум). Дофаминергические пути (нигростриатная и мезолимбическая система) берут в основном начало в среднем мозге (клетки группы  $A_9-A_{10}$  хвостатого ядра и других ядер) и достигают коры, обонятельного бугра, перегородки, хвостатого ядра, таламуса, гипоталамуса. Серотонинергические нейроны содержатся в срединной области головного мозга, особенно в дорсальном и медиальном ядрах шва. Они иннервируют новую кору, гипоталамус, гиппокамп, перегородку и другие области мозга.

Норадреналин, дофамин и серотонин отвечают всем требованиям, предъявляемым к нейромедиаторам (см. с. 55). Они синтезируются и метаболизируются в нейронах, участвуют в передаче нервного возбуждения и в реализации последующих физиологических реакций. Основные данные об участии катехоламинов и серотонина в медиации нервного возбуждения являются достаточно обоснованными, подтвержденными многочисленными исследованиями. Однако в целом вопрос о химической медиации продолжает изучаться и пополняться новыми важными сведениями.

Наиболее полно изучен процесс норадренергической передачи нервного возбуждения, с которым много общего имеет процесс синаптической передачи в дофаминергических и серотонинергических нейронах.

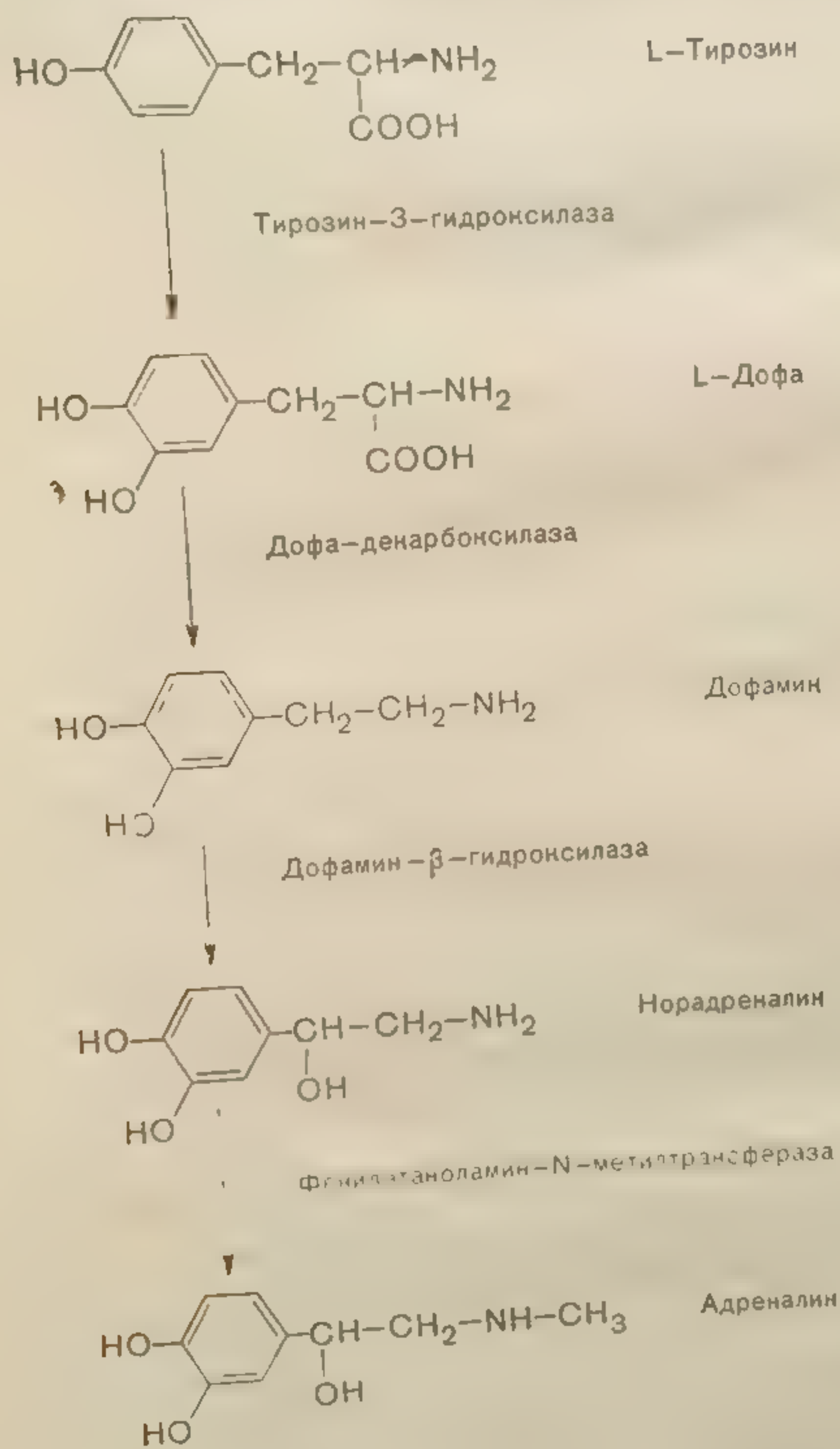
Биосинтез катехоламинов и серотонина осуществляется из поступающих в организм (с пищей) аминокислот. В отличие от моноаминов — норадреналина, дофамина и серотонина, их предшественники (аминокислоты) легко проникают через гематоэнцефалический барьер.



Исходным продуктом для биосинтеза норадреналина и дофамина является тирозин, который может образовываться в организме из аминокислоты—фенилаланина, однако основным предшественником катехоламинов является тирозин.

Последовательное превращение тирозина в 3,4-диоксифенилаланин (дофа), дофамин (3,4-диоксифенилэтиламин), норадреналин (3,4-диоксифенилоксиэтиламин), а затем в адреналин (3,4-диоксифенилоксиметилэтиламин) происходит при участии соответствующих ферментов (табл. 11; рис. 2).

Таблица 11. Схема биосинтеза дофамина, норадреналина и адреналина



Фермент тирозингидроксилаза (тирозин-3-гидроксилаза: L-тирозин, тетрагидроптеридин: кислород-оксиредуктаза; КФ 1.1.4), превращающая L-тирозин в L-дофа, и дофамин-β-гидроксилаза синтезируются в клетках адренергических нейроцитов и транспортируются (аксоплазматическим током) вдоль аксо-



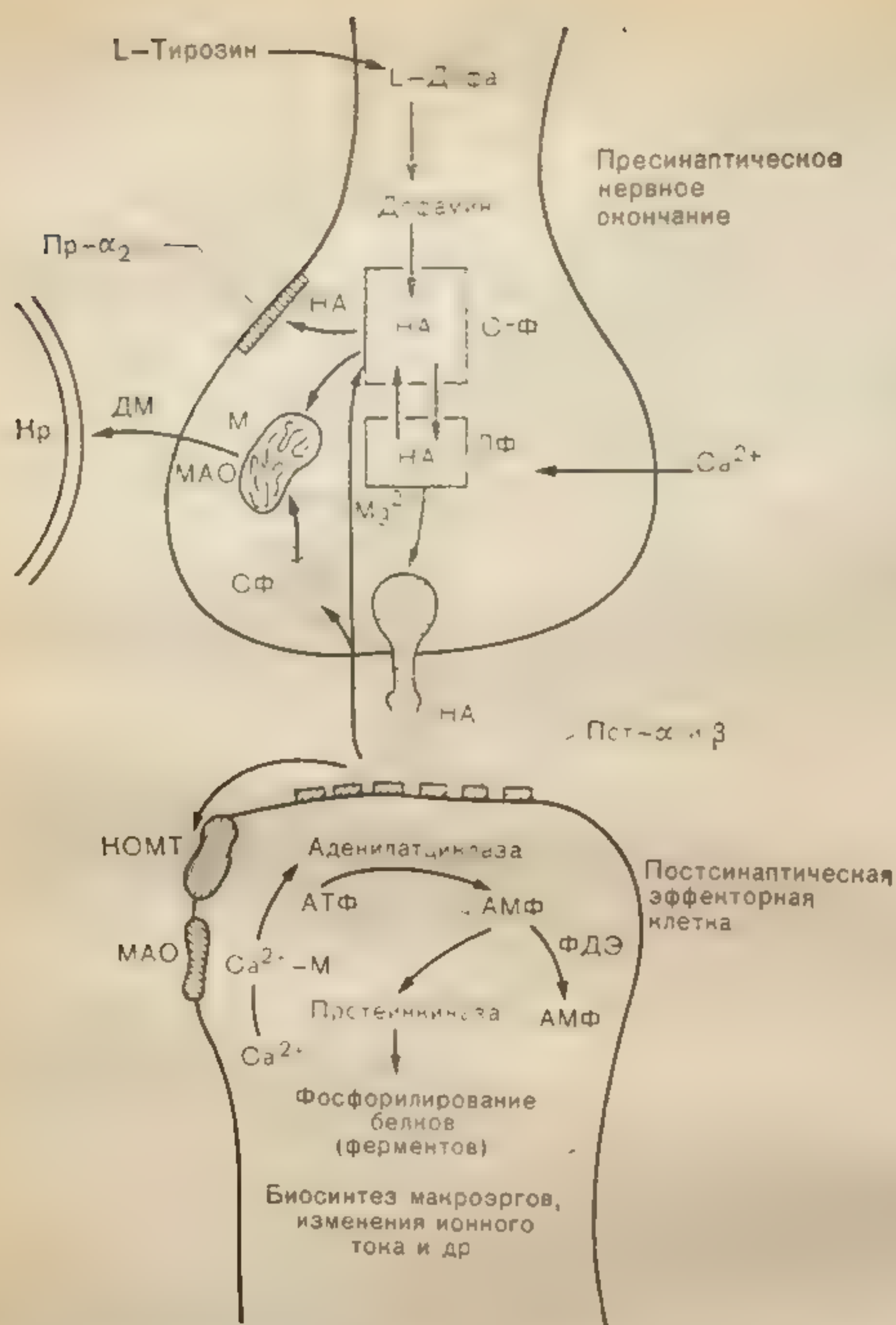


Рис. 2. Схема процесса передачи нервного возбуждения в норадренергическом нейроне центральной нервной системы.

НА — норадреналин; СтФ — стабильные фонды норадреналина; ЛФ — лабильные фонды; СФ — свободные фонды; М — митохондрии; ДМ — дезаминированные метаболиты; Кр — кровоток; Пр — пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы; Пст — постсинаптические рецепторы; ФДЭ — фосфодиэстераза;  $Ca^{2+}$  — М — Са-модулин.

на к пресинаптическим нервным окончаниям, где происходит синтез нейромедиаторов.

Тирозингидроксилаза является специфическим «ключевым» ферментом для синтеза катехоламинов. Она гидролизует только L-тирозин, но не D-тирозин. Реакция образования L-дофа является наиболее медленной реакцией в биосинтезе катехоламинов, поэтому она определяет (лимитирует) скорость их биосинтеза. Другие ферменты менее специфичны. Дофа-декарбоксилаза (3,4-диокси-фенилаланин-карбоксилаза; КФ 1.1.2.6), катализирующая превращение дофа в дофамин, участвует также в декарбоксилировании других аминокислот (5-окситриптофана, фенилаланина, гистидина и др.), поэтому она имеет также более общее название: декарбоксилаза L-ароматических кислот.

Биосинтез L-дофа и дофамина происходит главным образом в цитоплазме пресинаптических нервных окончаний. Образовавшийся дофамин поступает в синаптические пузырьки, где происходит его превращение в норадреналин. В дофаминергических невронах биосинтез медиатора заканчивается на стадии дофамина. Гранулы с медиатором образуются так-



же в теле нервной клетки, и они транспортируются аксоплазматическим током (по микротрубочкам в аксонах) к терминалям.

Различают два (стабильный и лабильный) или три (резервный, лабильный и свободный) фонда («депо») катехоламинов в терминалях: резервный (стабильный, прочно связанный) локализуется в «крупных» гранулярных синаптических везикулах; лабильный (мобильный) локализуется в «малых» гранулярных везикулах и свободный фонд находится в цитоплазме. Основное количество норадреналина находится в резервном фонде в виде комплексного соединения с АТФ и специфическим белком (хромогранином). Лабильный фонд составляет около 15—25% и представляет собой активную форму норадреналина, участвующую в проведении нервного импульса. Свободный фонд, находящийся в цитоплазме (около 5% от общего количества), состоит в основном из обратного захваченного из синаптической щели норадреналина. Резервный и лабильный фонд находятся в динамическом равновесном состоянии.

Под влиянием поступающих по аксону нервных импульсов происходит деполяризация пресинаптических мембран и изменение прохождения через них ионов. Усиливается поступление ионов  $\text{Ca}^{++}$  из экстрацеллюлярного пространства внутрь терминалей, что способствует продвижению синаптических пузырьков по направлению к синаптической щели к выходу в нейромедиаторов. Медиаторы распределяются в экстрацеллюлярной жидкости и вступают во взаимодействие с постсинаптическими рецепторами, для которых медиаторы являются естественными биогенными лигандами. Изменение ионных токов хемочувствительной области постсинаптических мембран сопровождается развитием постсинаптического потенциала с последующей генерацией потенциала действия и изменением обмена в эффекторной клетке. Синаптическая передача нервного возбуждения в целом является таким образом комплексным электрическим, физико-химическим и химическим процессом.

Постсинаптические адрено- и дофаминовые рецепторы — это макромолекулы (протеолипиды или нуклеопротеиды) клеточной мембраны эффекторной клетки, при взаимодействии с которыми нейромедиаторы вызывают соответствующие эффекты. Как и другие рецепторы, постсинаптические катехоламиновые рецепторы локализованы на внешней стороне мембраны и имеют связывающие центры для медиаторов.

Адренорецепторы делят в настоящее время на две группы:  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, возбуждение которых сопровождается различными физиологическими эффектами [Ahlquist R., 1948];  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы в свою очередь делят на подгруппы:  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_2$ . Такое деление основано на различной чувствительности разных органов и тканей к различным фар-



макологическим веществам, оказывающим агонистическое или антагонистическое действие на адренорецепторы<sup>1</sup>.

Адренорецепторы различных типов по-разному распределены в разных органах, клетках и субклеточных образованиях. В постсинаптических мембранах норадренергических нейронов содержатся  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, в пресинаптических мембранах —  $\alpha_2$ -адренорецепторы.

При взаимодействии медиатора с рецепторами постсинаптических мембран происходит ряд биохимических и физико-химических процессов: меняется конформация рецепторов, повышается проницаемость постсинаптической мембраны для ионов (усиление функции «ионного насоса»), происходит превращение внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (3',5'-АМФ). Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов приводит к изменениям активности фермента аденилатциклазы, катализирующего образование 3',5'-АМФ. Дофамин действует на дофаминчувствительную аденилатциклазу.

Циклический АМФ (цАМФ), называемый «вторичным посредником» (или тканевым передатчиком возбуждения), включается в клеточный метаболизм и вызывает активацию протеинфосфокиназ, катализирующих фосфорилирование белков и ферментов, обеспечивающих биосинтез макроэргов; усиливает транспорт ионов через клеточную мембрану; регулирует обмен внутриклеточного кальция, участвующего в процессах возбуждения и торможения. Эти и другие внутриклеточные процессы приводят к реализации соответствующего физиологического эффекта.

В последнее время показано, что  $\beta$ -адренорецепторы, функционально связанные с активностью аденилатциклазы, находятся не только в нервных окончаниях, но и в клетках глии [Джалишвили Т. А., 1980].

Характер и сила физиологического эффекта, вызываемого медиатором, зависят от свойств и количества выделившегося в синаптическую щель медиатора, от структуры и свойств рецепторов, от сродства рецептора к медиатору, от количества комплексов медиатор—рецептор, от биохимических и функциональных особенностей эффекторных систем. Постсинаптическое действие медиаторов в значительной мере связано с изменениями ионных потоков.

В зависимости от указанных и других условий результатом взаимодействия медиатора с постсинаптической мембраной мо-

<sup>1</sup> Основными агонистами для  $\alpha_1$ -рецепторов является фенилэфрин (мезатон), для  $\alpha_2$ -рецепторов — клонидин (клофелин), для  $\beta$ -рецепторов — изопропилнорадреналин (изадрин). Основными антагонистами для  $\alpha_1$ -рецепторов является празосин, для  $\alpha_2$ -рецепторов — иохимбин. Норадреналин является неизбирательным агонистом, действующим одновременно на  $\alpha_1$ - (постсинаптические) и  $\alpha_2$ - (пресинаптические) адренорецепторы. Фентоламин блокирует  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы.



жет быть преимущественно возбуждающий или тормозной эффект. В связи с этим медиаторы часто делят на возбуждающие или тормозные. Такое деление является, однако, условным, так как конечный эффект определяется не только свойствами медиатора, но и указанным выше его взаимодействием с рецепторами, а также особенностями структуры и функции рецепторов в разных отделах мозга. Большинство медиаторов оказывает поэтому «поливалентное» действие. Так, норадреналин оказывает в области коры, гипоталамуса, надзрительных ядер и других структур возбуждающее, а в области спинного мозга, мозжечка и др. — тормозящее действие. Дофамин оказывает возбуждающее действие в области хвостатого ядра и тормозящее действие на кору головного мозга и зрительный бугор, передний и промежуточный мозг. Ацетилхолин выполняет в тканях головного мозга позвоночных преимущественно возбуждающие функции, однако в некоторых участках мозга (хвостатое ядро и др.) он осуществляет тормозной эффект. Возбуждающее действие свойственно глутаминовой кислоте. Глицин и особенно гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) оказывают тормозящее действие.

Выполнив функцию нейротрансмиссии, медиаторы удаляются из синаптической щели. Происходит это как путем ферментативного распада, так и при помощи специального механизма обратного захвата (uptake) нейромедиатора пресинаптическими окончаниями аксонов.

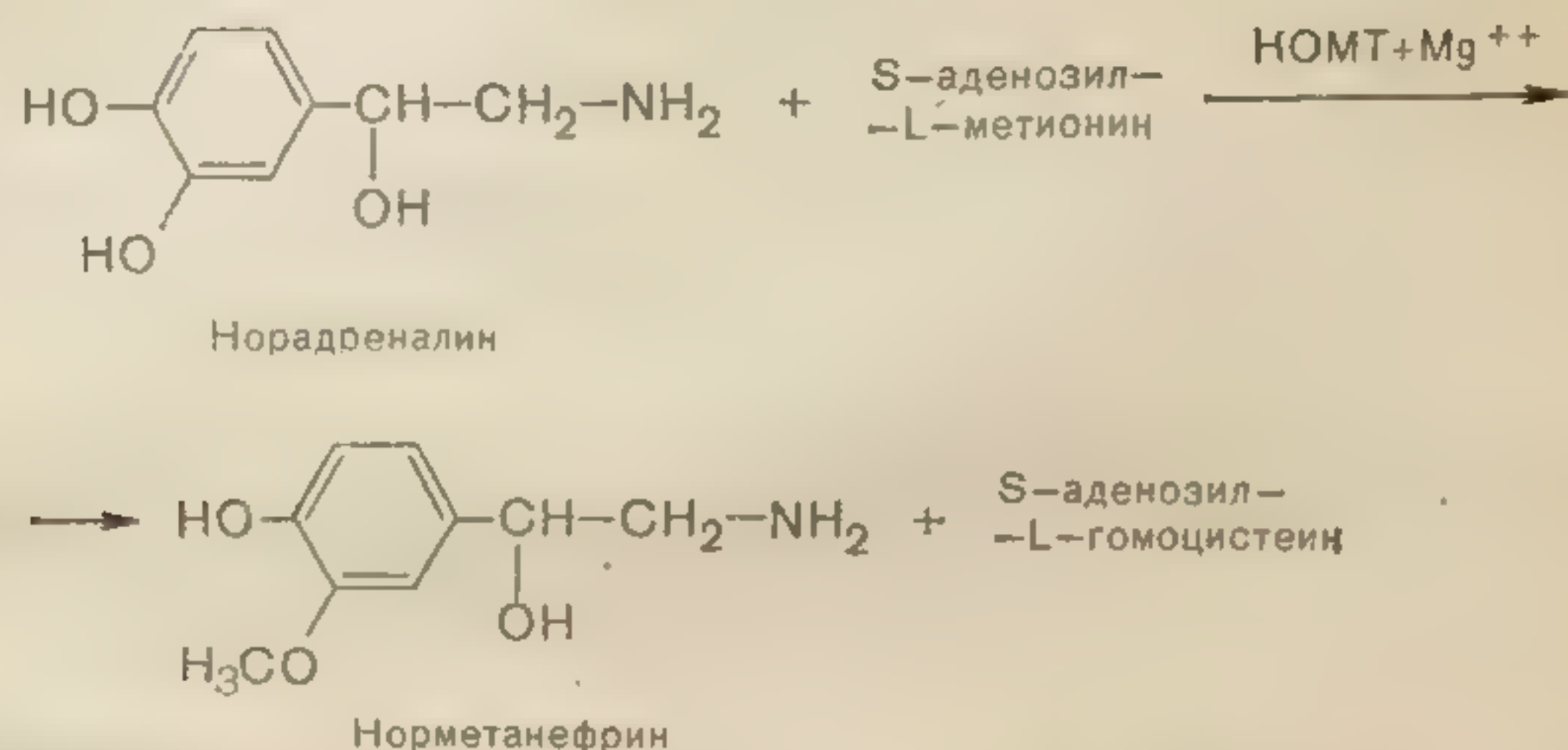
При обратном захвате та часть нейромедиатора, которая не подверглась ферментативному разложению, всасывается обратно пресинаптической невроцитной мембраной (мембранный аминный насос). Этот захват (захват I; нейрональный захват) является активным транспортным процессом, в котором участвуют ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и АТФ-аза. Система захвата стереоспецифична, энергозависима,  $\text{Na}$ -зависима и имеет высокое сродство к транспортируемому медиатору.

После того как медиатор прошел через мембрану в нервное окончание, часть его захватывается депонирующими везикулами. Этот процесс происходит при участии ионов  $\text{Mg}^{++}$  и  $\text{Mg}$ -зависимой АТФ-азы. Медиатор, поступивший в везикулы, депонируется в них до следующего использования. Таким образом, фонды медиаторов пополняются не только за счет синтеза *de novo*, но и за счет их возвращения из синаптической щели. Часть вернувшегося в пресинаптические окончания нейромедиатора не депонируется, а инактивируется в цитоплазме под влиянием МАО.

Частичная ферментативная инактивация катехоламиновых медиаторов в синаптической щели происходит под влиянием специфического для катехоламинов фермента — катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). В некоторой степени инактивация происходит также при участии МАО, локализованной в постсинаптической мембране.



КОМТ катализирует в присутствии ионов  $Mg^{++}$  переход метильной группы от S-аденозил-L-метионина к мета-гидроксильной группе (ОН в 3-м положении цикла) катехоламинов; образующиеся при этом метилированные соединения менее активны, чем исходные катехоламины.



Метилирования катехоламинов в 4-м положении под влиянием КОМТ обычно не происходит. Вместе с тем в некоторых условиях в организме могут образовываться 4-метокси- и 3,4-диметоксипроизводные катехоламинов. Такие соединения обладают психозомиметической активностью, в связи с чем высказывалось предположение, что нарушение О-метилирования катехоламинов с образованием 3,4-диметоксифенилэтиламина (ДМФЭА) является одним из патохимических факторов шизофрении [Симтис Д., 1967; Фридгофф А., 1967].

Основные звенья метаболического превращения норадреналина под влиянием MAO и КОМТ приведены в табл. 12.

Основными конечными продуктами метаболизма норадреналина являются ванилилминдальная (3-метокси-4-оксиминдальная) кислота (ВМК) и 3-метокси-4-оксифенилгликоль (МОФГ), причем ВМК образуется преимущественно при метаболизме норадреналина в периферических нервных окончаниях, а МОФГ является основным продуктом метаболизма норадреналина в центральной нервной системе. Разные количества этих метаболитов выделяются с мочой в виде конъюгатов (сульфатов или глюкуронидов).

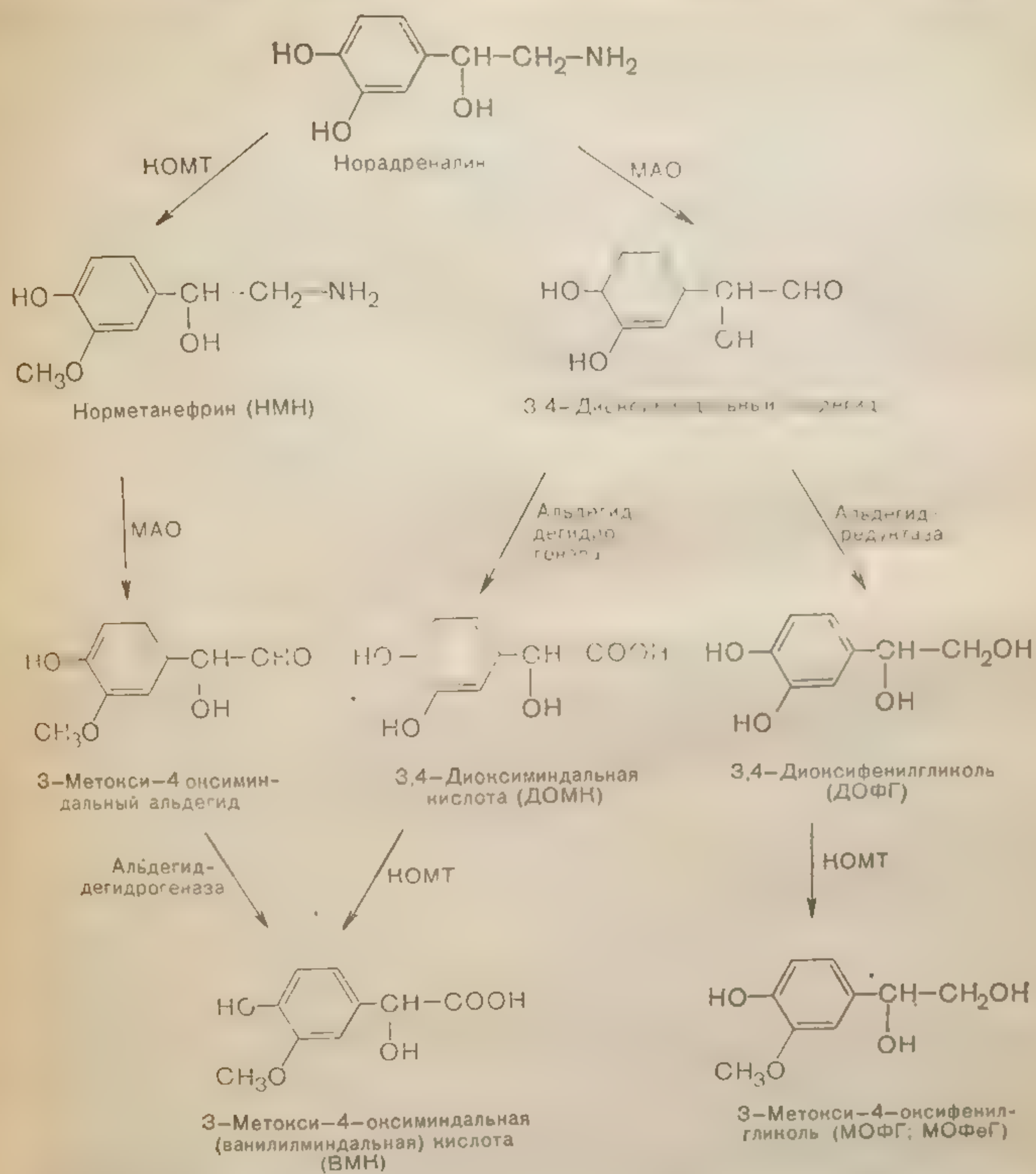
Конечными продуктами метаболизма дофамина (табл. 13) являются 3,4-диоксифенилуксусная кислота (ДОФУК) и 3-метокси-4-оксифенилуксусная (гомованилиновая) кислота (ГВК).

В последние годы обнаружено, что в некоторых условиях метаболизм дофамина может происходить по пути циклизации молекулы и образования производных тетрагидроизохинолина (табл. 14).

Биосинтез тетрагидропапаверолина возможен при конденсации образующегося под влиянием MAO из дофамина 3,4-диоксифенилацетальдегида со второй молекулой дофамина, а при конденсации ацетальдегида (метаболита этанола) с дофамином возможно образование сальсолинола.



Таблица 12. Схема основных процессов метаболизма норадреналина



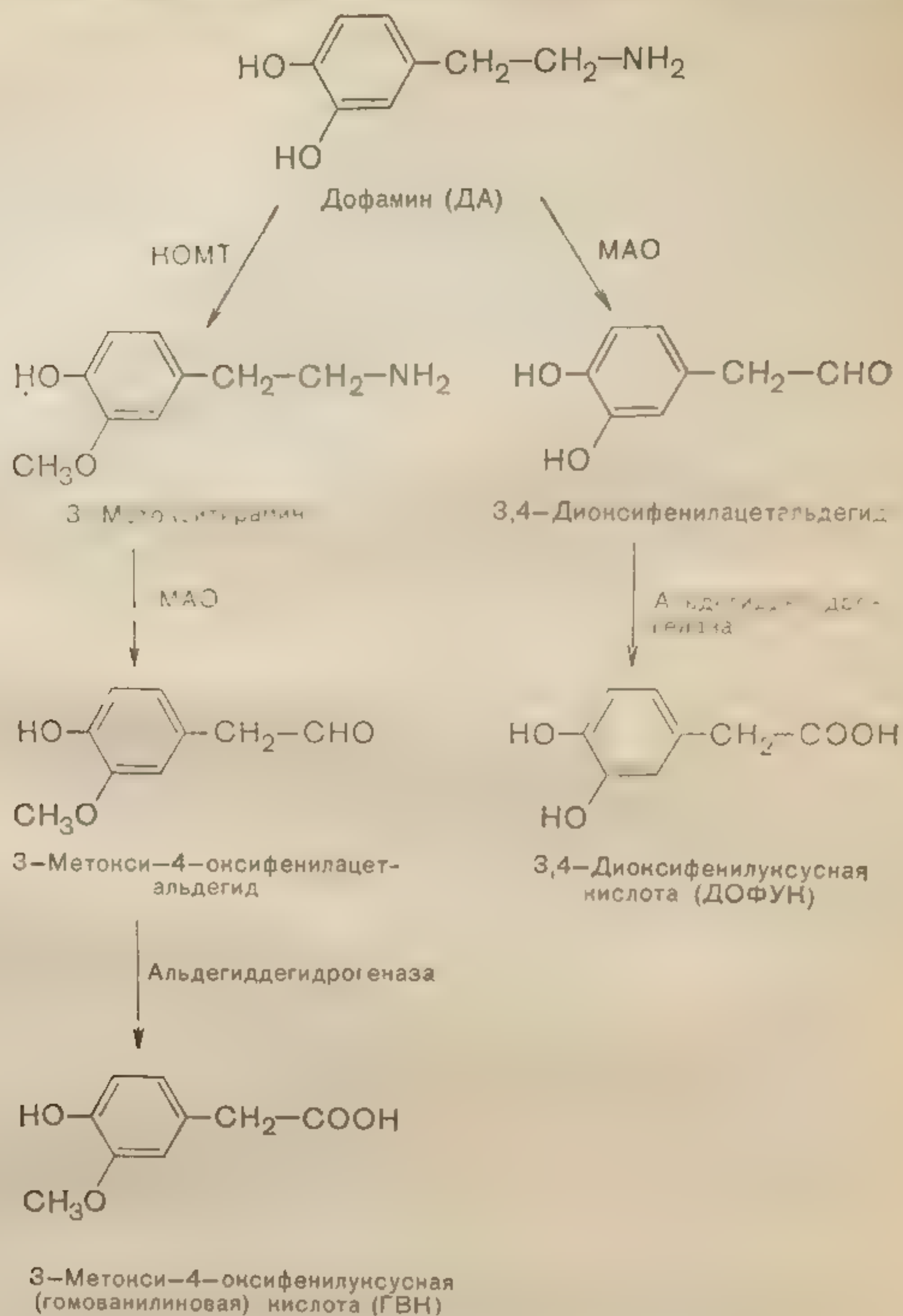
Возможность синтеза в организме производных тетрагидроизохинолина представляет с точки зрения психофармакологии значительный интерес. Некоторые новые антидепрессанты (например, номифензин) являются производными тетрагидроизохинолина; они являются агонистами дофаминовых рецепторов. Обращает на себя внимание сходство структур молекул тетрагидропапаверолина, апоморфина (лиганда дофаминовых рецепторов) и бульбокапнина, оказывающего кататоническое действие.

Полагают [Sandler M. et al., 1973], что нарушения обычного пути метаболизма дофамина с образованием тетрагидроизохинолинов может играть роль в патогенезе шизофрении и других заболеваний центральной нервной системы.

То, что касается принципов биосинтеза, действия и превращений катехоламиновых нейромедиаторов в основном отно-



Таблица 13. Схема основных процессов метаболизма дофамина



сится и к серотонину. В организме серотонин (5-окситриптамин) образуется из аминокислоты L-триптофана при участии соответствующих ферментов (табл. 15).

Основным ферментом в этом процессе является L-триптофан-5-гидроксилаза, содержащаяся в центральной нервной системе. Ароматическая декарбоксилаза, превращающая 5-окситриптофан в серотонин, участвует также в декарбоксилировании других аминокислот, в том числе L-дофа (см. с. 59).

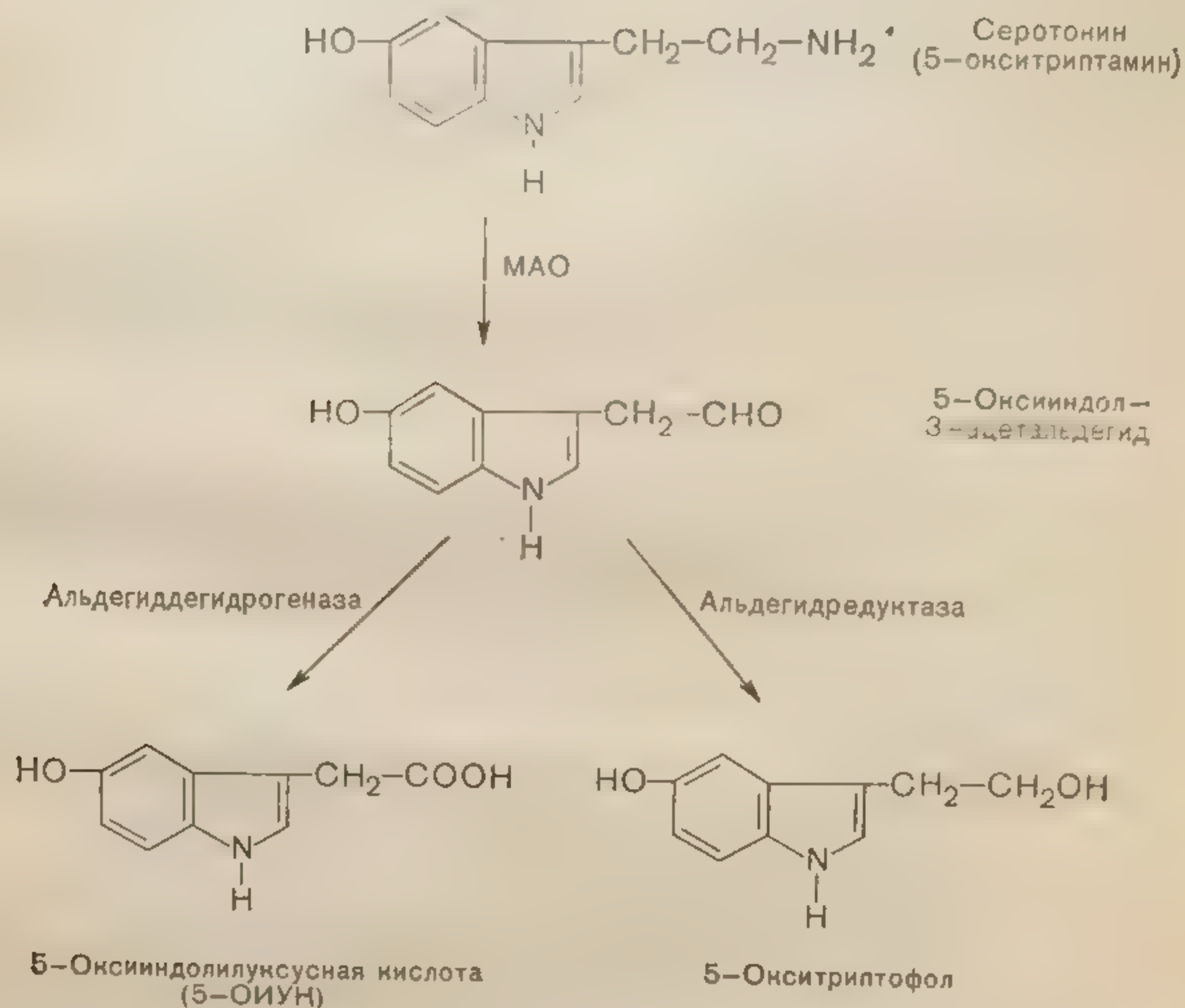
Серотонин обнаруживается в разных органах и тканях, в том числе, в тромбоцитах, энтерохромаффинных клетках кишечника, в клетках мозгового слоя надпочечников и др. В нервной ткани биосинтез серотонина происходит в цитоплазме терминалей. Образующийся в серотонинергических пресинаптических нервных окончаниях серотонин накапливается (подобно катехоламинам) в синаптических пузырьках и выделяется под влиянием нервных импульсов в си-







морфин) локализованы главным образом в центральной нервной системе и в ганглиях. Д-рецепторы (антагонист — диэтил-амид лизергиновой кислоты) содержатся в центральной нервной системе и гладких мышцах. Т-рецепторы содержатся главным образом в окончаниях афферентных нервов [Пидевич И. Н., 1977].



Как и для катехоламиновых нейромедиаторов «вторичным» передатчиком для серотонина в рецепторных клетках является цАМФ, образуемый при участии серотонинчувствительной аденилатциклазы.

Серотонин, так же как и катехоламины, непрерывно образуется и метаболизируется в организме. Основной путь метаболического превращения серотонина приведен в табл. 16.

Основной метаболит серотонина — 5-оксииндолил-3-уксусная кислота (5-ОИУК) — выделяется с мочой, главным образом в виде глюкоронидов и сульфатов. 5-Окситриптофол образуется и выделяется в незначительных количествах.

Из серотонина в эпифизе и в других отделах мозга синтезируется также специальный гормон — мелатонин (N-ацетилметокситриптамин).

Помимо основного пути превращения L-триптофана в серотонин, возможно также превращение триптофана в триптамин, а также в кинуренин и далее в антраниловую кислоту, ряд превращений которой может привести к образованию никотиновой кислоты и никотиамида (табл. 17).



Таблица 16. Схема основных процессов метаболизма серотонина

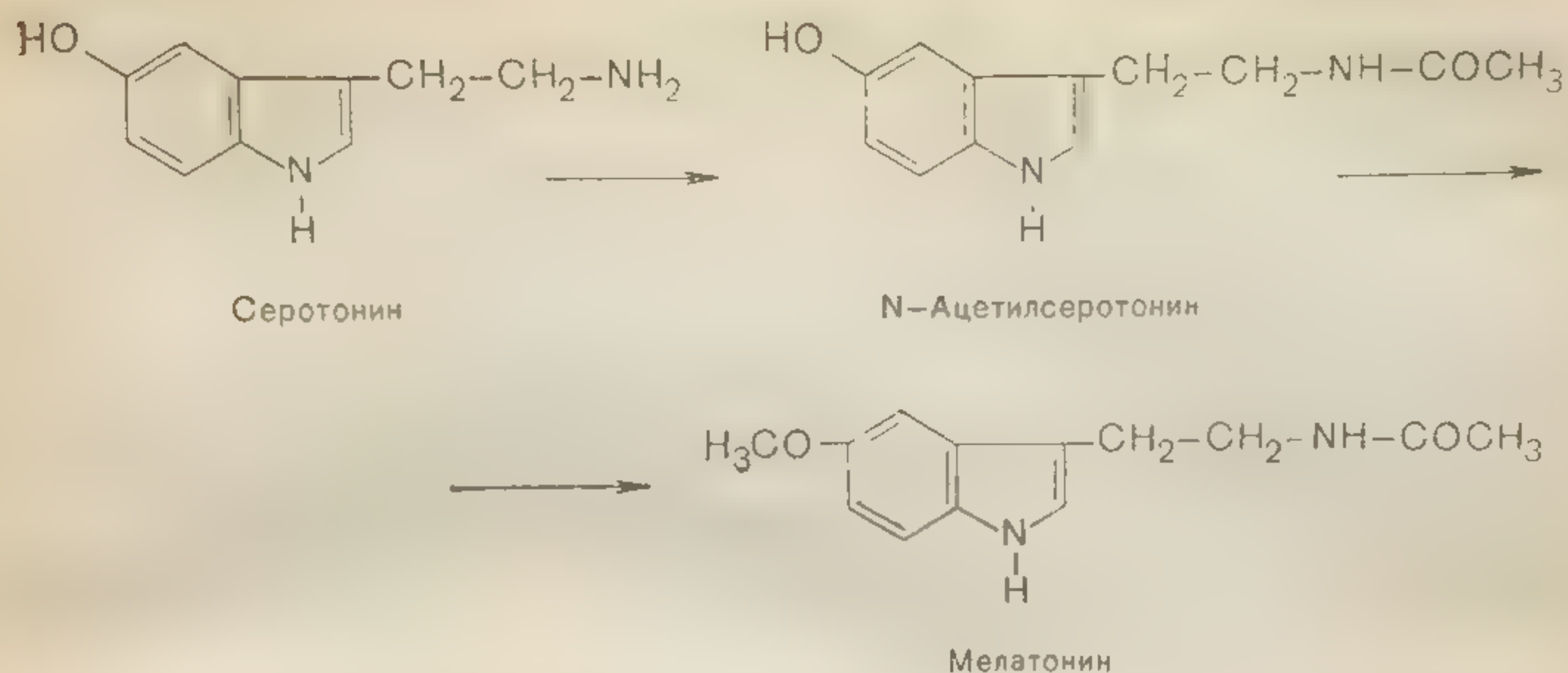
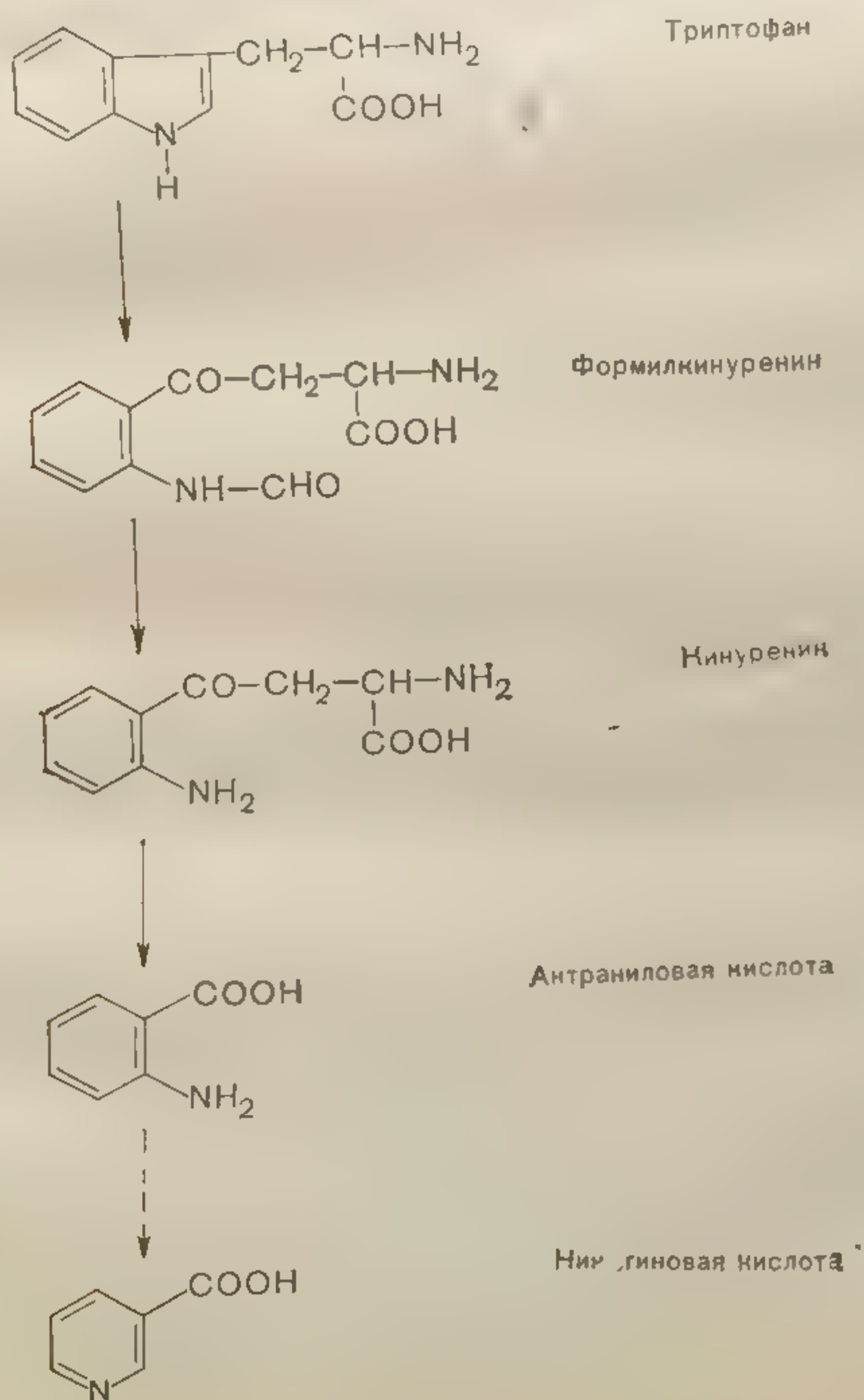


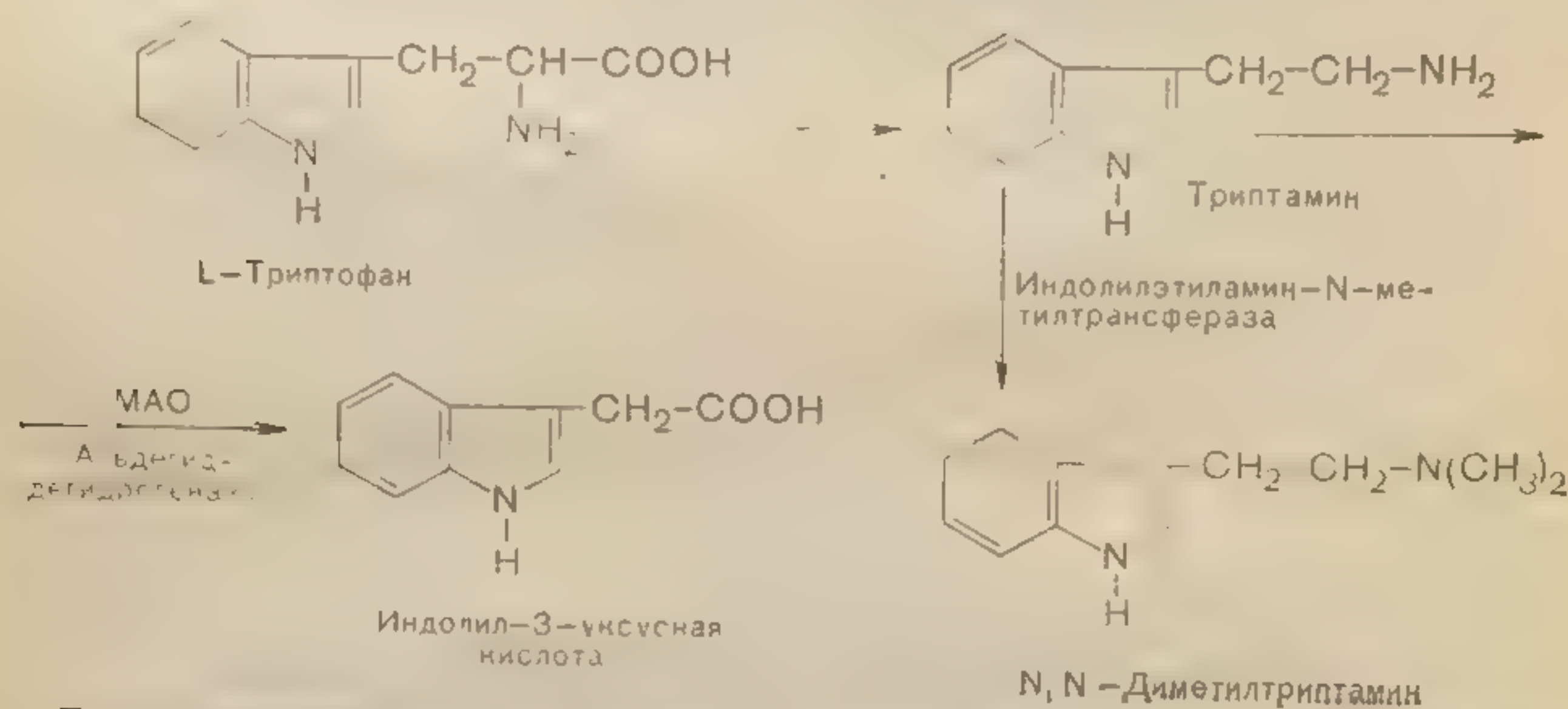
Таблица 17. Кинурениновый путь обмена триптофана



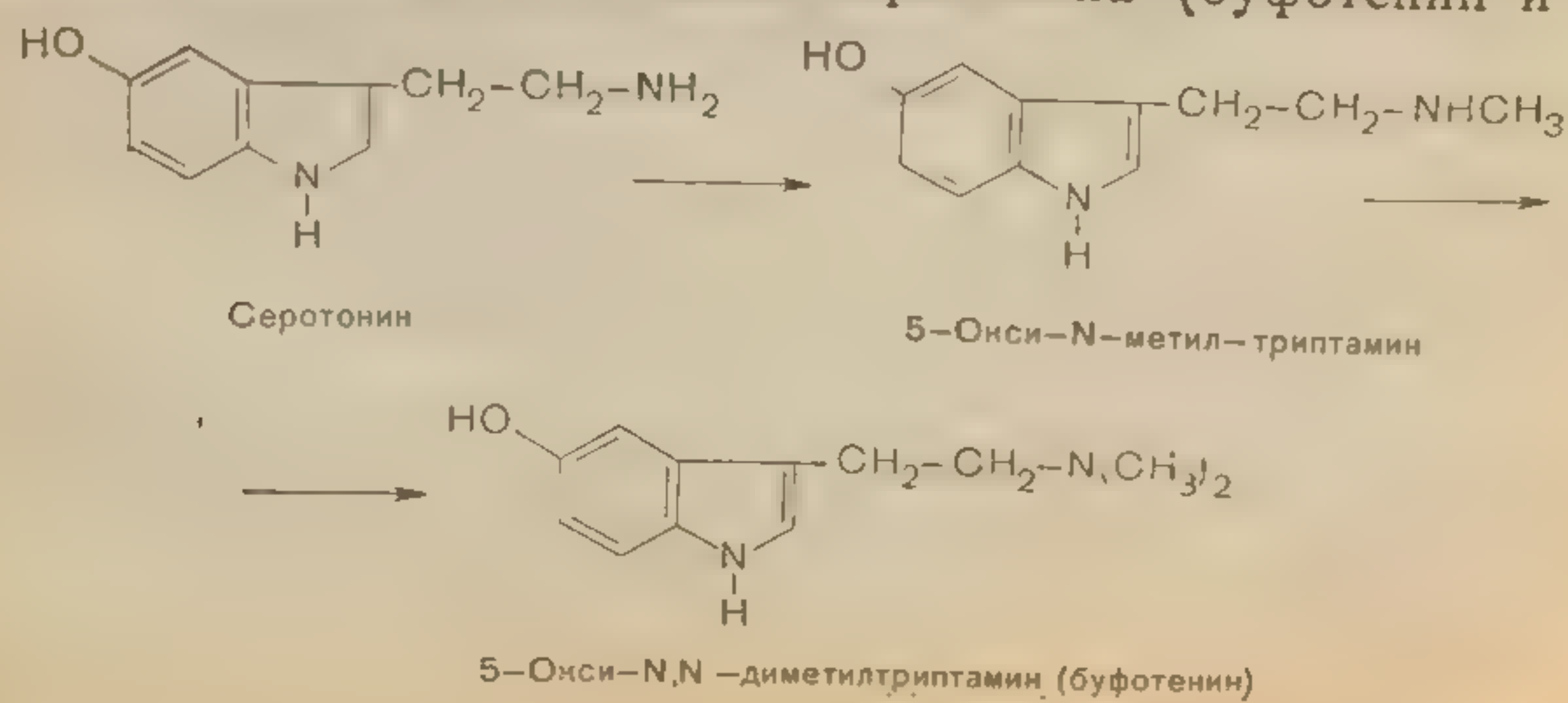


Кинурениновый путь характерен в основном для превращения триптофана вне центральной нервной системы (главным образом в печени). Тем не менее этот путь привлек в последнее время внимание в связи с высказанным предположением, что при депрессии обмен триптофана сдвигается в сторону преобладания образования кинуренина с уменьшением образования серотонина. Дальнейшие исследования [Лапин И. П., 1970, 1976] показали, что кинуренин слабо влияет на центральную нервную систему. Образующийся вне центральной нервной системы кинуренин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Не исключено, однако, что продукты, образующиеся при кинурениновом пути превращения триптофана, в том числе никотиновая кислота, могут оказывать прямое или косвенное влияние на нейрохимические процессы мозга.

При декарбоксилировании L-триптофана в мозге может также образовываться триптамин. Под действием МАО он инактивируется, превращаясь в индолил-3-уксусную кислоту, а ингибиторы МАО повышают его содержание в тканях и выделение с мочой [Кулинский В. И. и др., 1979]. Наличие у триптамина нейромедиаторного действия не доказано.



В определенных условиях может происходить N-метилирование триптамина. N,N'-Диметилтриптамин обладает сильной галлюциногенной активностью. Такое же действие оказывают N-метилированные производные серотонина (буфотенин и др.).





Предполагают, что сдвиги в биохимических превращениях триптамина и серотонина, приводящие к образованию N-метилированных соединений, являются одним из патогенетических механизмов развития шизофрении и других заболеваний центральной нервной системы.

Биосинтез и превращения норадреналина, дофамина и серотонина (как и других медиаторов) являются при физиологическом состоянии организма биологически сбалансированным процессом, участвующим в обеспечении нормального функционирования нервной системы. Существует ряд эндогенных механизмов, регулирующих «кругооборот» этих нейромедиаторов. Так, при повышении концентрации норадреналина и дофамина в пресинаптических нервных окончаниях тормозится активность «ключевого» синтезирующего их фермента — тирозингидроксилазы. Наоборот, при снижении их содержания в лабильном цитоплазматическом депо активность тирозингидроксилазы повышается и концентрация нейромедиаторов увеличивается. Кроме того, избыточные количества катехоламинов и серотонина в цитоплазме дезаминируются под влиянием МАО. Снижение концентрации свободного внутринейронального норадреналина может служить сигналом для ресинтеза ферментов, необходимых для его образования.

В регулировании кругооборота нейромедиаторов важная роль принадлежит рецепторам: постсинаптическим и пресинаптическим (ауторецепторам). Избыточные количества нейромедиаторов стимулируют рецепторы и по механизму обратной связи вызывают торможение синтеза и высвобождения медиаторов. Наоборот, блокада рецепторов усиливает биосинтез и высвобождение нейромедиаторов. Ауторегуляция высвобождения норадреналина из нервных окончаний происходит путем его воздействия на пресинаптические  $\alpha$ -рецепторы [Langer S., 1974].

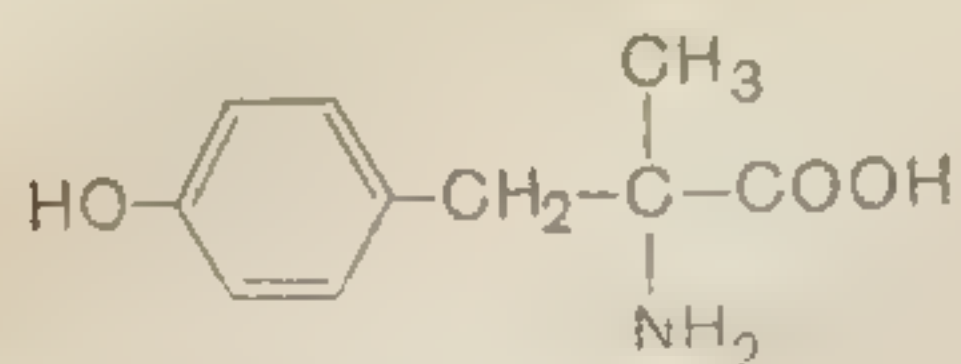
Влияние на содержание медиаторов могут оказывать вводимые в организм аминокислоты — предшественники медиаторов. Введение животным (крысам) с пищей триптофана значительно повышает концентрацию серотонина в мозге. Введение же тирозина существенно не изменяет содержания дофамина и норадреналина.

Выраженное влияние на нейромедиаторные процессы оказывают различные фармакологические вещества. При помощи нейротропных, психотропных и других препаратов можно вмешиваться в синтез, депонирование, метаболизм, инактивирование медиаторов и изменять их влияние на рецепторы.

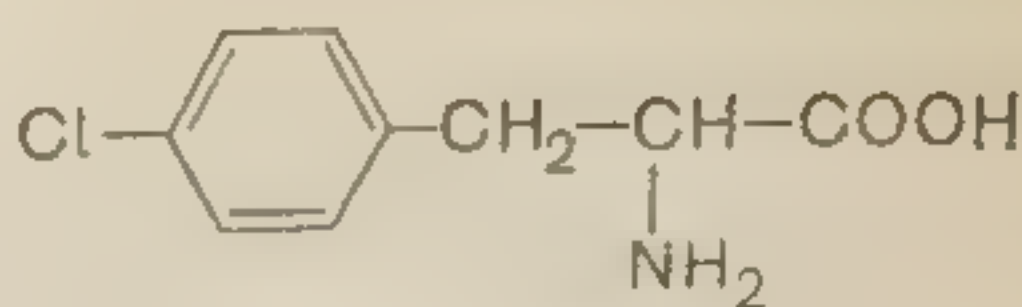
Специфическим ингибитором синтеза тирозингидроксилазы, прекращающим биосинтез дофамина и норадреналина, является  $\alpha$ -метил-пара-тирозин ( $\alpha$ -МТ). Специфическим ингибитором триптофан-5-гидроксилазы, прекращающим синтез серотонина, является п-хлорфенилаланин (ПХФА). Специфическими ингибиторами декарбоксилазы L-ароматических кислот являются кар-



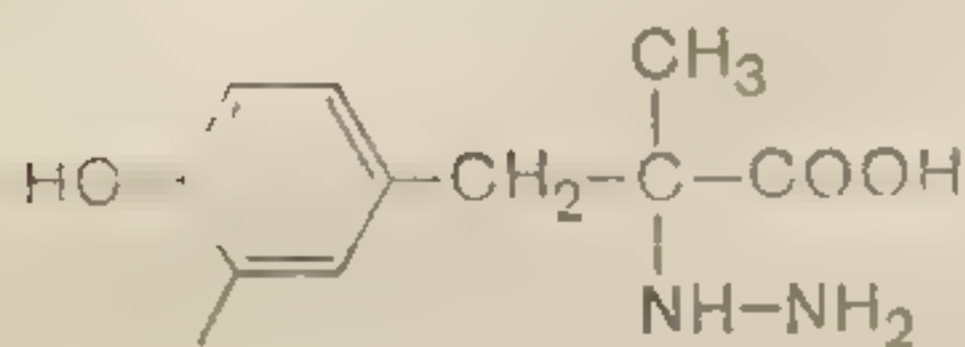
бидофа ( $\alpha$ -метил-дофа-гидразин) и бенсеразид (2,3,4-триокси-бензилгидразинсерил).



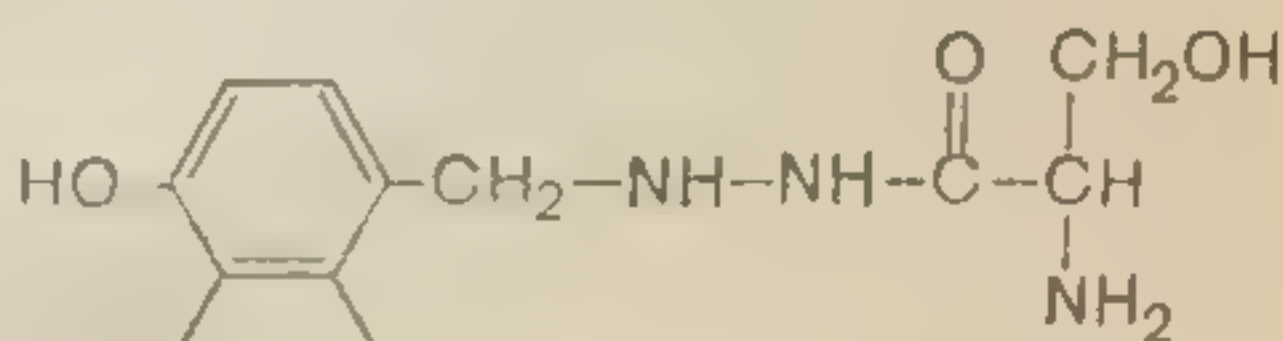
$\alpha$ -МТ



ПХФА



Нарбидофа



Бенсеразид

Резерпин вызывает конкурентное блокирование везикулярного захвата норадреналина, серотонина и в меньшей степени дофамина и вытесняет их из пресинаптических депо. Высвободившиеся нейромедиаторы подвергаются действию митохондриальной МАО и теряют активность. Ингибиторы МАО, наоборот, тормозят деаминацию моноаминов и вызывают их накопление в тканях. Некоторые симпатомиметические амины (эфедрин, фенамин, тирамин) способны замещать норадреналин в гранулах и высвобождать его в цитозоль терминалей. Октадин блокирует пресинаптическую мембрану, нарушает процесс освобождения медиатора и препятствует обратному захвату катехоламинов адренергическими окончаниями. Блокирование проводимости и деполяризации пресинаптических мембран с нарушением освобождения медиатора вызывает орнид (брегиллий). Некоторые  $\alpha$ -метилированные производные предшественников норадреналина ( $\alpha$ -метил-тирозин;  $\alpha$ -метил-дофа) способны подвергаться декарбоксилированию и  $\beta$ -гидроксилированию и образуют близкие по структуре к медиаторам соединения; они накапливаются в синаптических пузырьках и вытесняют из них естественный медиатор. Функцию медиаторов, они, однако, не выполняют и носят поэтому название «ложные медиаторы».

Некоторые фармакологические вещества (фенамин, кокаин и др.) угнетают нейрональный захват моноаминов. Это действие особенно характерно также для «типичных» трициклических антидепрессантов.

Имеются сходные по структуре с биогенными медиаторами соединения, которые при введении в организм накапливаются в нервных тканях и вызывают химическую денервацию — дегенерацию нервных окончаний. Так, 6-оксидофамин, накапливаясь в синаптических пузырьках, вызывает дегенерацию адренергических и дофаминергических невротитов, а 6-окситриптамиин, 5,6- и 5,7-диокситриптамиин — дегенерацию серотонинергических нев-







Действие ГАМК осуществляется в основном по тому же принципу, по которому происходит действие других медиаторов. Выделение ГАМК из пресинаптических нервных окончаний происходит под влиянием нервных импульсов при участии ионов  $\text{Ca}^{++}$ . В регулировании ее биосинтеза и высвобождения участвуют пресинаптические рецепторы.

На постсинаптической мембране ГАМК взаимодействует с чувствительными к ней рецепторами. Природа рецепторов недостаточно изучена. Предполагают, что существуют разные ГАМК-чувствительные рецепторы.

Механизм взаимодействия ГАМК с циклическими мононуклеотидами также еще недостаточно изучен.

Инактивация ГАМК происходит ферментативным путем при участии ГАМК-трансферазы (ГАМК-Т), а также путем активного обратного захвата из пресинаптической щели в пресинаптические нервные окончания, где она сохраняется до последующего использования. Частично ГАМК (и другие аминокислоты: глутаминовая, глицин, таурин) активно захватываются также глияльными клетками. Глияльный захват рассматривают как механизм дополнительной инактивации «отработавшего» медиатора. Вместе с тем под влиянием деполяризующих импульсов происходит высвобождение ГАМК из глияльных клеток, что может свидетельствовать о нейромодуляторной роли этого процесса.

Действие ГАМК на нейрональную передачу осуществляется не только непосредственно, но и путем воздействия на высвобождение из нервных окончаний дофамина. ГАМКергические нервные окончания образуют аксо-аксонные связи с дофаминергическими окончаниями и высвобождающаяся ГАМК, деполяризуя частично мембрану нервной клетки, ведет к уменьшению выделения из нервных окончаний дофамина [Fuxe K., 1978]. С ГАМК-содержащими нейронами сопряжены также серотонинергические нейроны. ГАМК следует рассматривать не только как медиаторное вещество. Она играет важную роль в обменных процессах мозга, в обеспечении его энергетических потребностей; она улучшает кровоснабжение мозга, оказывает защитное действие при гипоксии, влияет на другие биохимические и физиологические процессы мозга.

Патологические состояния центральной нервной системы могут сопровождаться изменениями содержания и обмена ГАМК. Так, при хорее Гентингтона и при болезни Паркинсона наблюдается дефицит ГАМК в мозге. Нарушения системы ГАМК наблюдаются при различных судорожных состояниях.

Содержание и обмен ГАМК могут меняться под влиянием фармакологических веществ. Существуют соединения, ингибирующие ГАМК-трансферазу и повышающие таким образом уровень ГАМК в мозге. К таким веществам относятся, в частности, вальпроевая кислота (ди-пропилацетат, депакин, конвулекс), нашедшая применение при лечении судорожных состоя-

ний (при  
Бензодиа  
ность по  
время вы  
тора), та  
во ГАМК  
рентно ин  
Экспер  
прессантов  
захват ГА  
Майсов Н.  
одним из э  
терес пред  
ности при  
препарата  
ства с ГАМК  
ство.

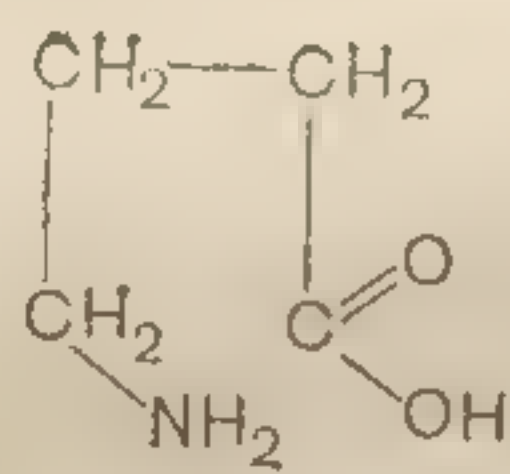
В. И.

Открытие  
подтвердило  
химической пер  
ческую природ  
были идентифи  
Уже первые  
возбуждения в  
расширили возм  
организма; откр  
некоторых забол  
холина стала осн  
бирательным дей  
ных и других пре  
широкое применен  
Голиков С. Н., 1966.  
Ю. И., 1978].  
Еще большее  
после открытия  
системе. Возм

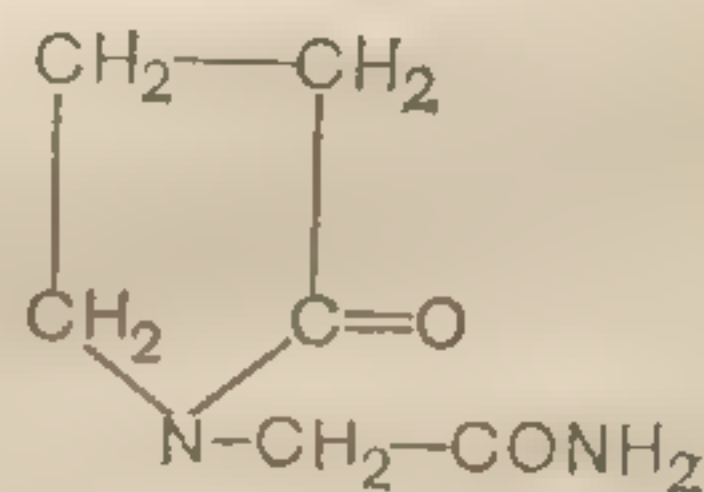


ний (при эпилепсии и других заболеваниях нервной системы). Бензодиазепиновые транквилизаторы повышают чувствительность постсинаптических рецепторов к ГАМК. В последнее время выявлена субъединица белковой природы (ГАМК-рецептора), так называемый ГАМК-модулин, уменьшающий сродство ГАМК к рецептору [Costa E., 1979]. Бензодиазепины конкурентно ингибируют действие ГАМК-модулина.

Экспериментальные данные показывают, что ряд антидепрессантов оказывает ингибирующее действие на нейрональный захват ГАМК [Машковский М. Д. и др., 1976; Авдулов Н. А., Майсов Н. И., 1981]. Не исключено, что это действие является одним из элементов механизма антидепрессивного эффекта. Интерес представляют данные [Kabes J. et al., 1979] об эффективности при лечении некоторых форм депрессий «ноотропного» препарата пирацетама, имеющего элементы структурного сходства с ГАМК и рассматриваемого как ГАМКергическое вещество.



ГАМК



Пирацетам

## В. Центральное нейромедиаторное действие ацетилхолина

Открытие медиаторной роли ацетилхолина [Loewi O., 1921] подтвердило правильность высказанных ранее предположений о химической передаче нервного возбуждения и определило химическую природу одного из основных нейромедиаторов. Позднее были идентифицированы другие нейромедиаторы.

Уже первые данные об ацетилхолине как о передатчике возбуждения в периферической нервной системе значительно расширили возможности изучения физиологических функций организма; открылись новые подходы к пониманию патогенеза некоторых заболеваний (миастении и др.). Структура ацетилхолина стала основой для синтеза многих новых средств с избирательным действием на холинергические процессы: холиномиметиков и холинолитиков, ганглиоблокаторов, курареподобных и других препаратов. Целый ряд таких препаратов нашел широкое применение в медицинской практике [Кузнецов С. Г., Голиков С. Н., 1962; Харкевич Д. А., 1970; Голиков С. Н., Фишзон Ю. И., 1978].

Еще большее значение приобрели данные об ацетилхолине после открытия его медиаторной роли в центральной нервной системе. Возможность образования в мозге химических веществ,



участвующих в межнейрональной передаче, была предсказана в 1927 г. отечественным физиологом А. Ф. Самойловым. В 1945 г. W. Feldberg нейрохимическим способом обнаружил наличие ацетилхолина в разных отделах мозга и высказал мнение о роли этого вещества в качестве центрального нейромедиатора. К настоящему времени накоплено много данных, свидетельствующих о том, что в центральной нервной системе имеются холинергические синапсы, в которых ацетилхолин выполняет функцию медиатора, действующего на постсинаптические рецепторы. Создано большое количество фармакологических веществ, влияющих на холинергические образования мозга. С помощью избирательно действующих холиномиметических и холинолитических средств широко изучаются структурно-функциональные связи в центральной нервной системе, исследуются холинергические механизмы сложных функций мозга [Аничков С. В., 1974; Селиванова А. Т., Голиков С. Н., 1975; Денисенко П. П., 1980].

Целый ряд центрально действующих холинолитиков и холиномиметиков применяется в качестве лекарственных средств, в частности, в качестве психотропных препаратов. Транквилизаторами являются амизил, метамизил и другие центральные холинолитики.

Центральное холинолитическое (антихолинергическое) действие оказывают некоторые антидепрессанты. Высказывалось мнение [Votava Z., 1965], что центральная антихолинергическая активность является важным элементом механизма действия антидепрессантов. Ряд антидепрессантов этой активностью, однако, не обладает; тем не менее трудно допустить, что холинергические системы не участвуют в механизме антидепрессивного эффекта. Действительно, холинергические структуры широко представлены во всех важнейших отделах мозга и они тесно связаны с другими нейромедиаторными системами мозга, на которые действуют разные антидепрессанты.

Определенное значение в общем действии антидепрессантов имеет их влияние на периферические холинергические системы. С влиянием на эти системы связан ряд вызываемых антидепрессантами побочных эффектов [Полежаева А. И., Машковский М. Д., 1981; Redford W., Sherter C., 1971; Reid W. et al., 1976].

Ацетилхолин, как и другие нейромедиаторы, отвечает современным требованиям, предъявляемым к биогенным физиологически активным веществам, выполняющим функцию передатчиков нервного возбуждения. Он синтезируется в нервной системе, накапливается в синаптических пузырьках, выделяется под влиянием нервных импульсов в синаптическую щель, взаимодействует с рецепторами постсинаптических мембран и инактивируется ферментативным путем.

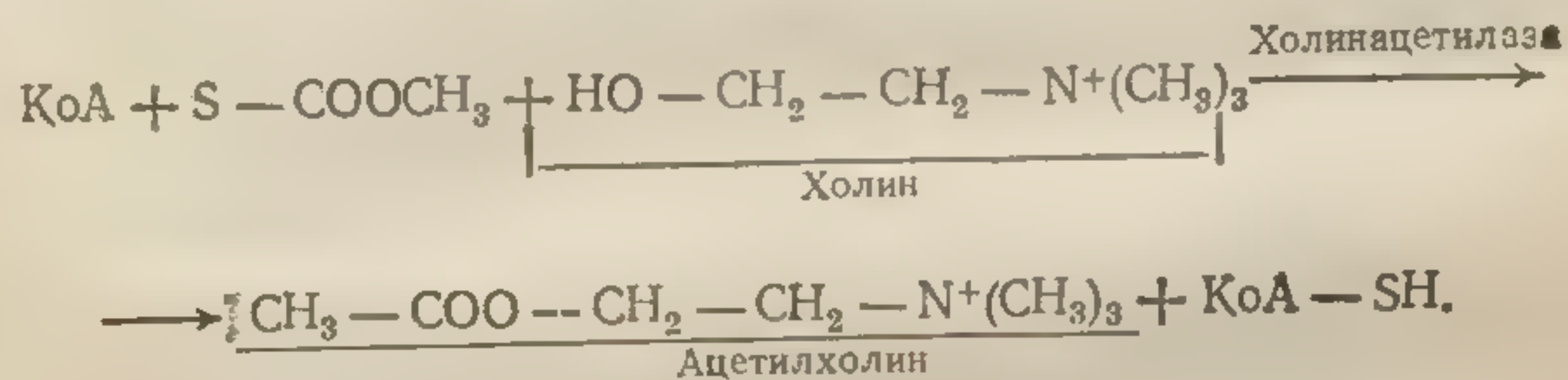
Ацетилхолин широко представлен в разных отделах центральной нервной системы. Ацетилхолиновые синапсы имеются



в хвостатом ядре, ядрах таламуса, коре (особенно в зрительной и двигательной областях), в мозжечке и в других структурах мозга. Его содержание в разных отделах мозга колеблется от 0,1 до 4,5 мкг/г ткани. Наибольшие его количества обнаружены в стволовой части мозга и хвостатом ядре, несколько меньшие — в коре мозга, варолиевом мосту и продолговатом мозге, наименьшие — в мозжечке.

Наряду с ацетилхолином в тканях мозга содержатся ферменты, участвующие в его биосинтезе и метаболизме — холин-ацетилаза и ацетилхолинэстераза.

При участии холинацетилазы (холинацетилтрансфераза, ацетил-КоА: холин-О-ацетилтрансфераза, КФ 2.3.1.6) в нервной клетке происходит синтез ацетилхолина из холина и ацетилкоэнзима А (источника ацетильной группы).



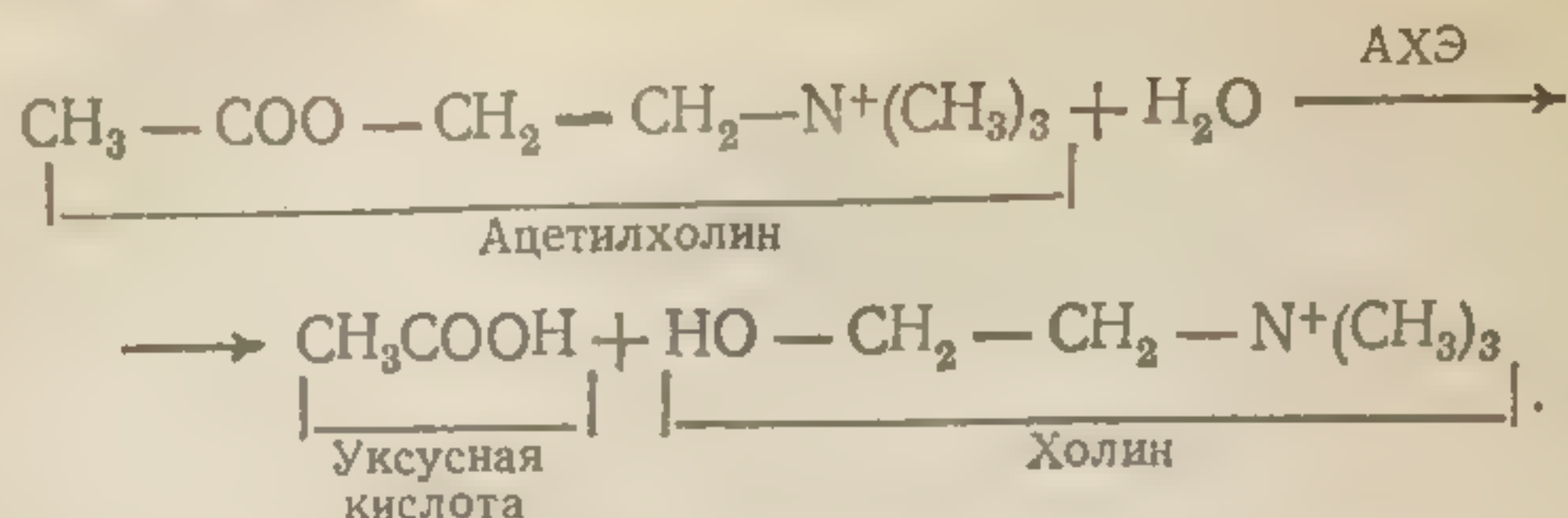
Предполагают, что в центральной нервной системе ацетилхолин находится в трех формах: свободной (составляющей 25% от общего количества ацетилхолина), лабильно связанной и прочно связанной с белками. Свободный ацетилхолин находится во внеклеточном пространстве, лабильно связанный — в цитоплазме, прочно связанный — накапливается в пресинаптических пузырьках.

Под влиянием нервных импульсов ацетилхолин выделяется из пузырьков в синаптическую щель и, достигая постсинаптической мембраны, вступает во взаимодействие с холинорецепторами, при этом меняется конформация молекул рецепторов, повышается проницаемость постсинаптической мембраны и открываются каналы для ионов. В результате повышается поступление в клетки ионов  $\text{Na}^+$  и усиливается выход  $\text{K}^+$ ; наступает местная деполяризация мембраны и возникает потенциал действия. Возбуждение холинорецепторов постсинаптической мембраны приводит к повышению содержания в эффекторных клетках циклического мононуклеотида («вторичного передатчика») — гуанозинмонофосфата, образование которого происходит под влиянием фермента — гуанилатциклазы. Для выделения ацетилхолина из нервных окончаний под влиянием нервных импульсов необходимы ионы  $\text{Ca}^{++}$ .

Действие ацетилхолина завершается его инактивацией путем гидролитического расщепления (на уксусную кислоту и холин) под влиянием специфического фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ, ацетилгидролаза — ацетилхолин, КФ 3.1.1.7), лока-



лизующегося преимущественно на наружной поверхности синаптической мембраны.



Образующийся холин частично обратно захватывается пресинаптическими нервными окончаниями, транспортируется в цитоплазму, где вновь используется для биосинтеза ацетилхолина. Постсинаптические рецепторы, с которыми взаимодействует ацетилхолин, делят на два вида: никотиновые (н-холинорецепторы) и мускариновые (м-холинорецепторы). Это деление основано на разной чувствительности этих рецепторов к холиномиметическим веществам разного типа действия — мускарину и никотину. Данные С. В. Аничкова и сотр. показали наличие м- и н-холинорецепторов в разных отделах мозга [Аничков С. В., 1974].

Ацетилхолин обладает м- и н-холиномиметической активностью и является эндогенным лигандом холинорецепторов обоих видов. Экзогенные (фармакологические) вещества по-разному влияют на эти рецепторы. Избирательным экзогенным лигандом м-холинорецепторов является ацеклидин. Центральные холинолитики по их преимущественному влиянию на м- или н-рецепторы делят на м-холинолитики (атропин, амизил, метамизил и др.) и н-холинолитики (спазмолитин, апрофен и др.).

Физиологические реакции, связанные с действием ацетилхолина, в определенной степени зависят от того, выступает ли он в роли стимулирующего или тормозного медиатора. В последнее время высказываются соображения о признании за ним функции тормозного медиатора (особенно в коре головного мозга). Большинство холинергических нейроцитов центральной нервной системы относятся, однако, к стимулирующим.

По нейрохимической природе большинство холинергических синапсов мозга относятся к мускариновым. С холинергическими процессами связаны разные функции мозга. Они участвуют в центральных механизмах терморегуляции, в процессах сна и бодрствования, памяти, в осуществлении разных форм поведения и в других сложных функциях центральной нервной системы.

Разные нейротропные и психотропные вещества могут влиять на содержание в мозге ацетилхолина, на его биосинтез, инактивацию, взаимодействие с рецепторами. Холиномиметики (треморин, оксотреморин) повышают содержание ацетилхолина в мозге. Ингибиторы холинэстеразы (физостигмин, галантамин, прозерин и др., в том числе фосфорорганические соединения) блокируют ферментативный распад ацетилхолина и способству-



ют его накоплению в органах и тканях, в том числе в центральной нервной системе. Ингибиторами синтеза ацетилхолина является гемихолин, а частично новокаин. Антихолинергические вещества (холинолитики) обычно снижают содержание ацетилхолина в мозге и повышают его высвобождение из коры мозга и подкорковых структур; они препятствуют взаимодействию ацетилхолина с рецептором и блокируют свойственные ему физиологические эффекты.

Вызываемые холиномиметическими и холинолитическими веществами эффекты могут зависеть от функционального состояния центральной нервной системы, от дозы вещества, а также от его химических и физико-химических свойств, определяющих, в частности, его способность проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Вещества, хорошо проникающие через ГЭБ (атропин, амизил, ацеклидин, галантамин и другие третичные амины), оказывают выраженное влияние на центральную нервную систему; четвертичные аммониевые соединения (метадин и др.) плохо проникают через ГЭБ и оказывают избирательное периферическое действие.

Значение холинергических процессов в механизме действия антидепрессантов изучено относительно мало (см. с. 104). Известно, что ряд антидепрессантов оказывает центральное антихолинергическое действие [Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., 1981; Snyder S., Yamamura H., 1977]. Это действие совпадает в основном со способностью антидепрессантов вступать в связь с мускариновыми холинорецепторами [Golds P. et al., 1980].

#### Г. «Малые» медиаторы и нейромодуляторы

В центральной нервной системе наряду с основными медиаторами содержится ряд других биогенных соединений, влияющих в той или иной степени на передачу нервного возбуждения. Одни из этих соединений по структуре и свойствам близки к основным нейротрансмиттерам. Некоторые авторы называют их «малыми» медиаторами. К ним относятся некоторые аналоги катехоламинов (фенилэтиламин, фенилэтаноламин, октопамин и др.) и индолалкиламинов (5-метокситриптами и др.). Другие соединения структурного сходства с медиаторами не имеют. По функции ряд таких биогенных веществ объединяют в группу нейромодуляторов.

Нейромодуляторы в отличие от медиаторов непосредственно не осуществляют передачу возбуждения с пресинаптических на постсинаптические структуры, но они могут разными путями усиливать или ослаблять действие медиаторов (путем влияния на биосинтез и другие звенья кругооборота медиаторов, на синтез циклических мононуклеотидов, на ионные потоки, на чувствительность рецепторов и др.). Они могут синтезироваться в центральной нервной системе или вне ее и действовать в отличие от медиаторов на значительном расстоянии от места их



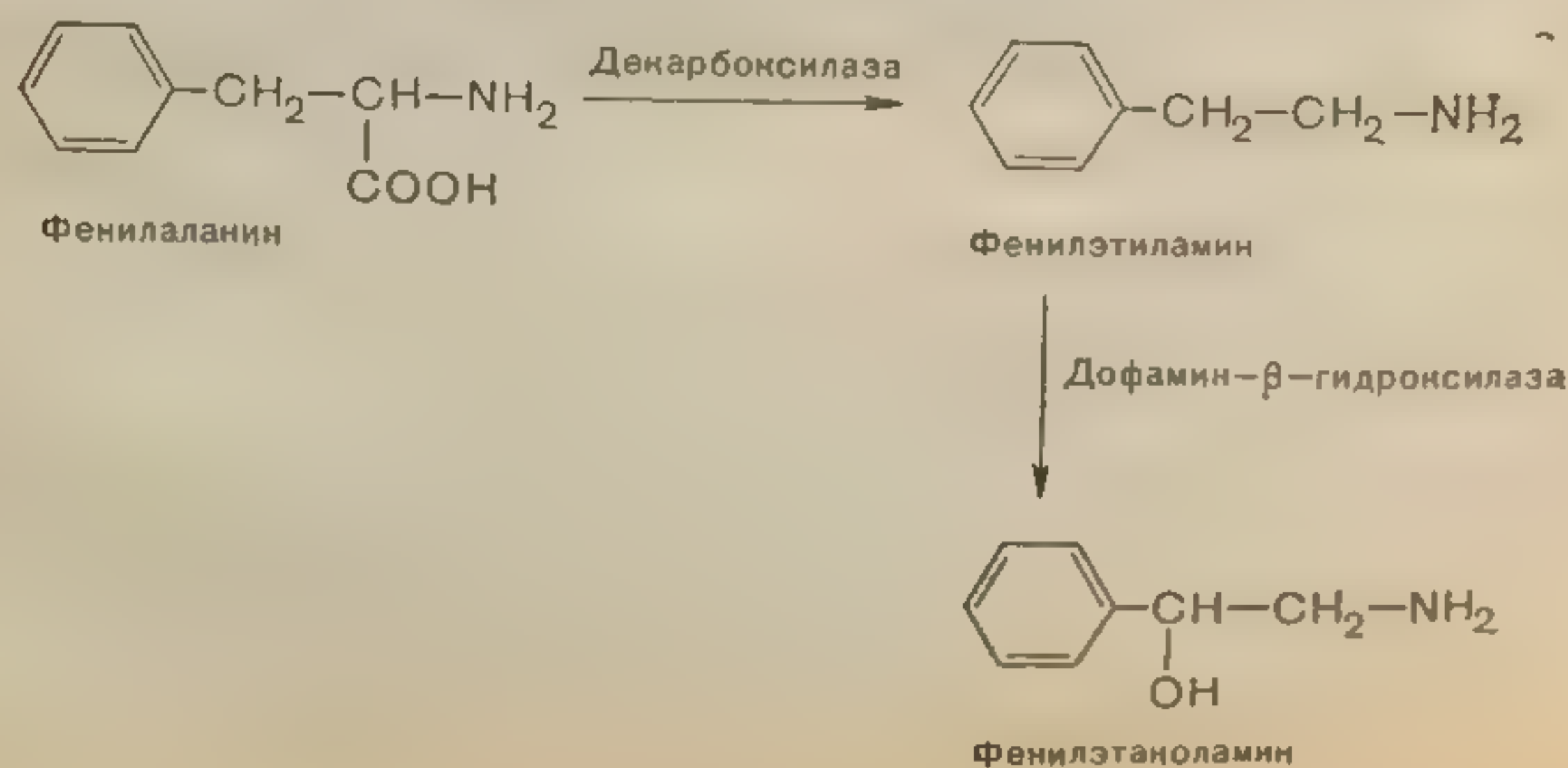
образования. Так, например, гормоны коры надпочечников влияют на синтез тирозин-гидроксилазы и таким образом могут влиять на активность катехоламинергических нейронов.

Ж. Barchas и соавт. (1978) перечисляют следующие критерии, характерные для нейромодуляторов: 1) в отличие от нейромедиаторов они не действуют транссинаптически; 2) они должны присутствовать в физиологических жидкостях и иметь доступ в достаточных концентрациях к местам, где они оказывают модулирующий эффект; 3) изменение их эндогенной концентрации должно менять их влияние на нейрональную активность; 4) должны существовать специфические «места действия», где реализуется их влияние на нейрональную активность; 5) должны существовать механизмы инактивации, регулирующие концентрацию и длительность действия этих веществ; 6) при экзогенном введении они должны оказывать такой же эффект, как эндогенное соединение.

Исходя из этих представлений, к нейромодуляторам относят кортикостероиды и другие стероидные гормоны (эстрогены, андрогены), ряд полипептидных гормонов (АКТГ, соматостатин, ангиотензин и др.), энкефалины, эндорфины и другие нейропептиды, вещество Р, гипоталамические либерины (тиреолиберин, люлиберин и др.), простагландины и некоторые другие биогенные соединения.

Влияние веществ, причисляемых к «малым» медиаторам и нейромодуляторам, на конкретные звенья синаптической передачи пока мало изучено. Весьма ограничены сведения об их роли в механизмах действия разных психотропных препаратов, в том числе антидепрессантов. Имеющиеся данные касаются главным образом фенилэтиламина и гистамина, которые в последнее время пытаются рассматривать как вещества, полностью отвечающие требованиям к медиаторам. В качестве средств лечения депрессий делались попытки использовать тиролиберин и некоторые стероидные гормоны.

Фенилэтиламин (ФЭА; 2-фенилэтиламин; β-фенилэтиламин) по химической структуре близок к катехоламинам, но не содержит гидроксильных радикалов при фенильном ядре.



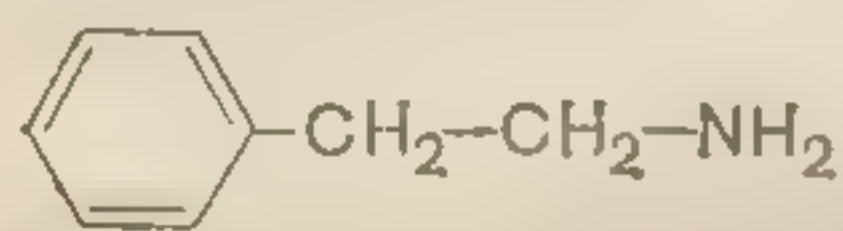


В мозге человека и других млекопитающих, а также в периферических тканях обнаружены разные количества ФЭА. Мозг кролика содержит  $236 \pm 23$  нг/г фенилэтиламина, что примерно соответствует суммарной концентрации катехоламинов.

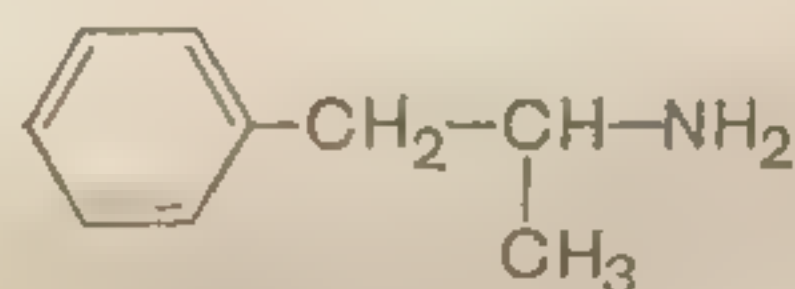
Образуется ФЭА из аминокислоты фенилаланина при ее декарбоксилировании.

Одним из метаболитов фенилэтиламина является фенилэтанолламин, образующийся при  $\beta$ -гидроксилировании. Он обнаружен в мозге и в периферических тканях. Однако основным путем метаболизма фенилэтиламина является окислительное деаминация под влиянием МАО. ФЭА высокочувствителен к этому ферменту, особенно к МАО типа Б (см. с. 25). Для этого фермента ФЭА является наиболее избирательным субстратом. Ингибиторы МАО значительно повышают содержание ФЭА в мозге.

По фармакологическому действию ФЭА близок к фенамину, с которым он имеет и близкое структурное сходство.



Фенилэтиламин



Фенамин

Подобно фенамину, ФЭА оказывает стимулирующее влияние на центральную нервную систему и обладает периферической симпатомиметической активностью.

В нейрохимическом механизме действия ФЭА основную роль играет его способность вызывать высвобождение катехоламинов из пресинаптических терминалей; кроме того, он тормозит обратный нейрональный захват катехоламинов. Допускают, однако, также существование для фенилэтиламина специфических рецепторов.

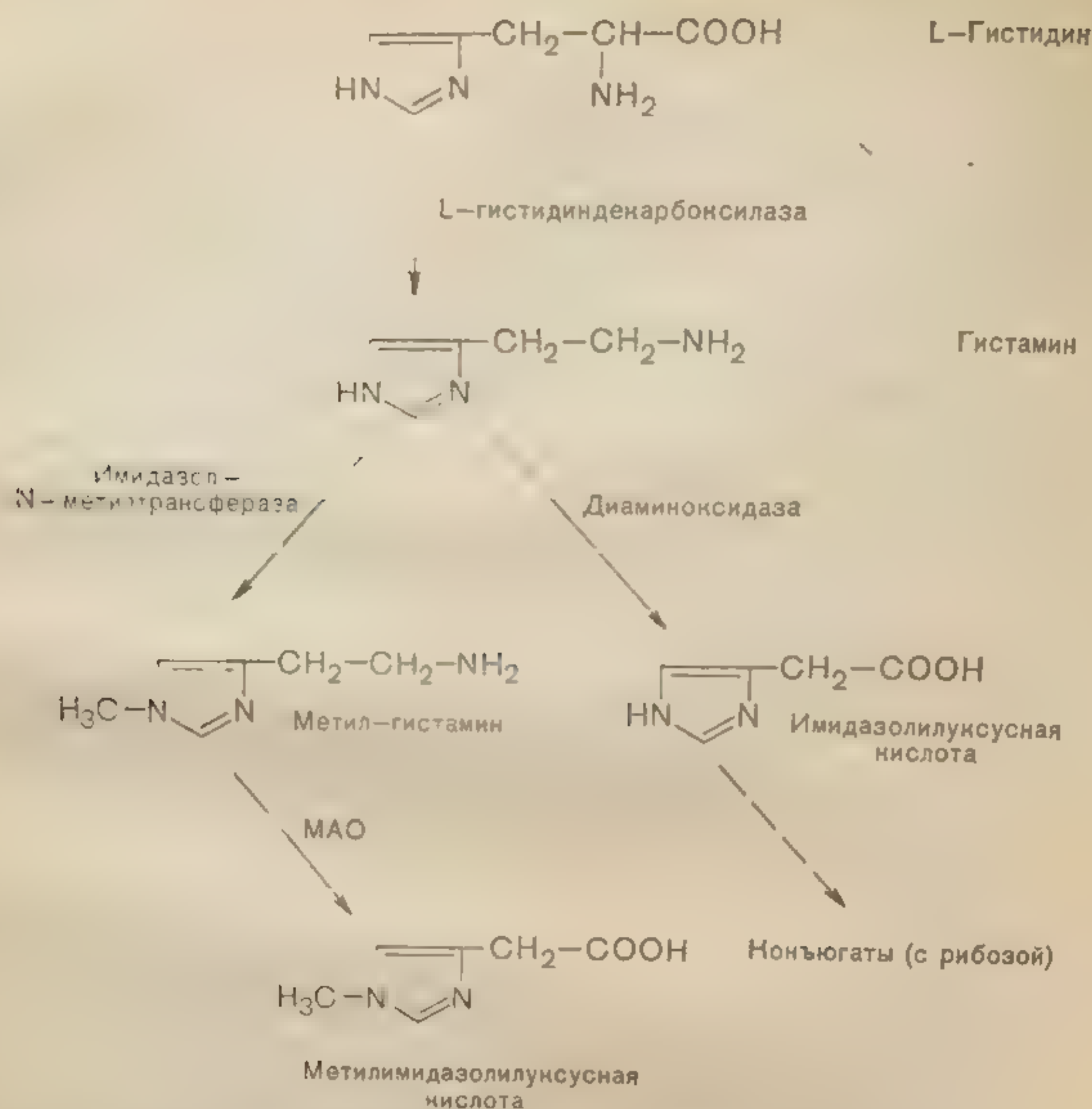
Н. Sabelli и соавт. (1978) считают, что этот моноамин является медиатором в некоторых структурах мозга (ретикулярной активирующей системе) и что вместе с тем он и его метаболит — фенилэтанолламин выполняют функцию модуляторов действия катехоламиновых нейромедиаторов.

В связи со сходством в действии фенилэтиламина и фенамина, оказывающего в соответствующих дозах психозомиметическое действие, было высказано предположение, что повышение содержания эндогенного фенилэтиламина в мозге может быть одним из нейрохимических факторов патогенеза шизофрении [Sandler M. et al., 1973].

Особое внимание привлекло в последнее время предположение [Sabelli H. et al., 1978], что фенилэтиламин может играть определенную роль в патогенезе депрессий (см. с. 114).



Таблица 18. Схема биосинтеза и метаболизма гистамина



Гистамин является широко распространенным в природе биогенным диамином. Он обнаружен в разных органах и тканях млекопитающих, в том числе в периферической и центральной нервной системе. В периферических тканях он содержится преимущественно в тучных клетках. В мозге он обнаружен в небольших количествах в гипоталамусе, таламусе, в ядрах шва, в черной субстанции, в базальных ядрах мозга. Общее содержание в мозге составляет 50—70 нг на 1 г свежей ткани. Его распределение в мозге в основном сходно с распределением дофамина и серотонина.

Образуется гистамин из аминокислоты L-гистидина, декарбоксилируемой ферментом L-гистидин-декарбоксилазой (табл. 18). Через ГЭБ гистамин не проникает. Введение в организм гистидина повышает содержание гистамина в мозге. Метаболизируется гистамин диаминоксидазой (гистаминазой) и путем метилирования (имидазол-N-метилтрансферазой).

Ферменты, участвующие в биосинтезе и метаболизме гистамина, обнаружены в мозге, причем распределение гистидиндекарбоксилазы сходно с распределением гистамина. Продукты метаболизма гистамина (имидазолилуксусная кислота, метилгистамин, метил-имидазолилуксусная кислота) уступают по активности гистамину.



Взаимодействует гистамин с рецепторами двух типов:  $H_1$ -рецепторами и  $H_2$ -рецепторами.  $H_1$ -рецепторы локализованы преимущественно в кровеносных сосудах, бронхах и в других органах. С ними связано главным образом влияние гистамина на проницаемость сосудов, на микроциркуляцию и его спазмогенное действие на гладкую мускулатуру бронхов и других органов. Через  $H_2$ -рецепторы осуществляется влияние гистамина на секрецию желудочного сока. В центральной нервной системе обнаружены  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы.

С функционированием  $H_2$ - (а возможно, и  $H_1$ -) рецепторов связано увеличение активности аденилатциклазы и повышение содержания цАМФ.

Гистамин играет важную роль в патогенезе аллергических реакций, воспаления, болевых синдромов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Фармакологические антагонисты  $H_1$ -рецепторов (димедрол, прометазин — пипольфен, фенкарол) применяются как эффективные антиаллергические средства, а антагонисты  $H_2$ -рецепторы (циметидин и др.) — как средства для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Некоторые  $H_1$ -антагонисты (димедрол, прометазин и др.) оказывают угнетающее влияние на центральную нервную систему и используются как седативные и снотворные средства.

Роль гистамина в нейрохимических процессах мозга мало изучена. В последние годы высказано предположение о центральной нейромедиаторной роли этого амина. В доказательство приводятся данные о его биосинтезе и метаболизме в центральной нервной системе, о его влиянии на цАМФ. Показано наличие в мозге (у крыс) восходящих гистаминергических путей [Green J., 1964; Schwartz J. et al., 1978].

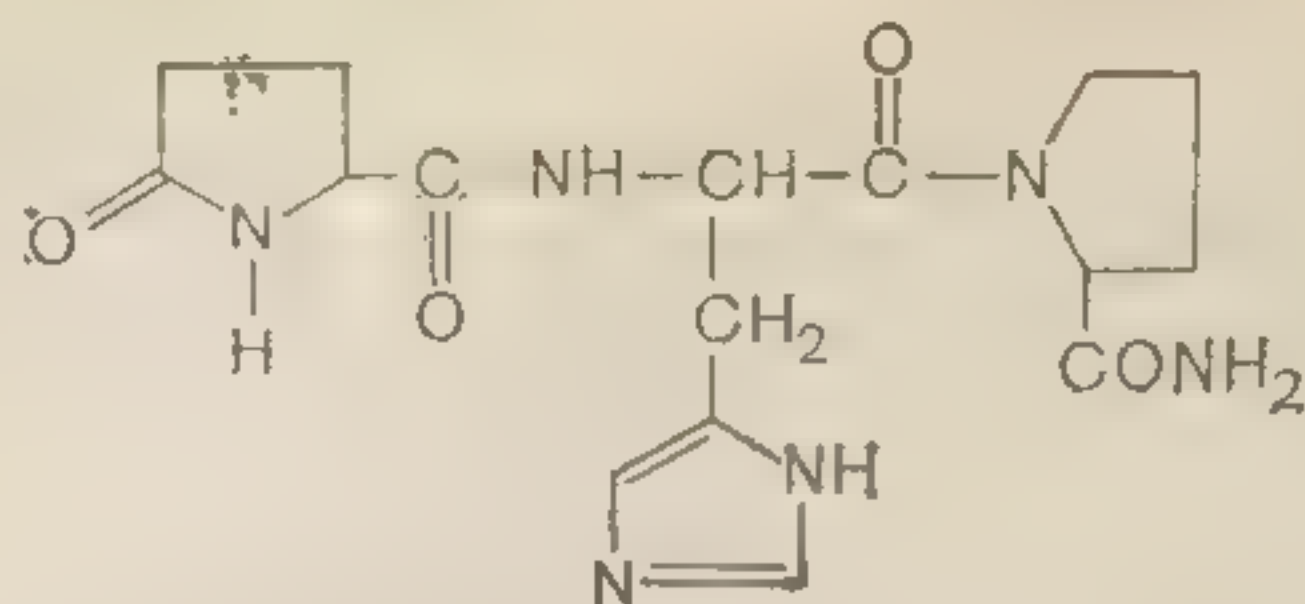
Считают, что гистамин играет роль в патогенезе психических заболеваний. Обращено внимание на то, что у больных шизофренией повышено содержание гистамина в тканях и что они слабо реагируют на введение гистамина. У больных шизофренией редко наблюдаются явления аллергии, а при обострении шизофрении и депрессивно-маниакального психоза у больных бронхиальной астмой наступает ремиссия [Green J., 1965].

Влияние антидепрессантов на гистаминергические процессы мало изучено. В последнее время накоплены данные, показывающие, что трициклические антидепрессанты вступают в связь с  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторами тканей мозга, что они блокируют стимулируемую гистамином аденилатциклазную и гуанилатциклазную активность, что они уменьшают содержание в тканях мозга гистамина. Эти и другие данные могут свидетельствовать об участии в механизме действия антидепрессантов гистаминергических процессов (см. с. 106).

Тиролиберин (тиротропинвысвобождающий гормон) является одним из образующихся в гипоталамусе пептидных «высвобождающих» гормонов («рилизинг-факторов»). По химиче-



ской структуре это трипептид-L-(пиро)глутамил-L-гистидил-L-пролинамид:



Он является сильным стимулятором выделения из передней доли гипофиза тиротропина, гормона, который в свою очередь стимулирует функцию щитовидной железы. Тиролиберин стимулирует также выделение гипофизом пролактина.

Хотя синтез тиролиберина осуществляется главным образом в гипоталамусе, он содержится также в разных других отделах мозга.

В последние годы было показано, что, помимо специфического гормонального действия на «ось» гипофиз — щитовидная железа, тиролиберин оказывает независимое от гормональной функции влияние на деятельность мозга. В экспериментах на животных он усиливает поведенческую активацию, вызываемую комбинированным применением паргилина и L-дофа. Этот эффект наблюдается у интактных и гипофизэктомированных животных [Plotnikoff N. et al., 1972]. Он ослабляет седативное и гипотермическое действие пентобарбитала и этанола; меняет поведенческие реакции у животных. Введение тиролиберина кроликам вызывает активацию биоэлектрической активности мозга и изменения вегетативных функций [Бриде Я. Л., Германе С. К., 1981].

Под влиянием тиролиберина меняется метаболизм катехоламинов и серотонина в центральной нервной системе. Наблюдается повышение активности тирозингидроксилазы, ускорение кругооборота и высвобождения в тканях мозга норадреналина. Увеличивается содержание в коре мозга животных основного метаболита норадреналина — 4-окси-3-метоксифенилгликола (МОФГ) [Keller H. et al., 1974]. Под влиянием тиролиберина повышается содержание дофамина в мозге и спинномозговой жидкости и содержание в тканях мозга серотонина. В тканях мозга обнаружены стереоселективные «места связывания» тиролиберина. И. В. Комиссаровым и сотр. (1981) показана способность тиролиберина действовать на пресинаптические образования нероцитов коры мозга и способствовать высвобождению норадреналина, а также ингибировать захват этого нейромедиатора.

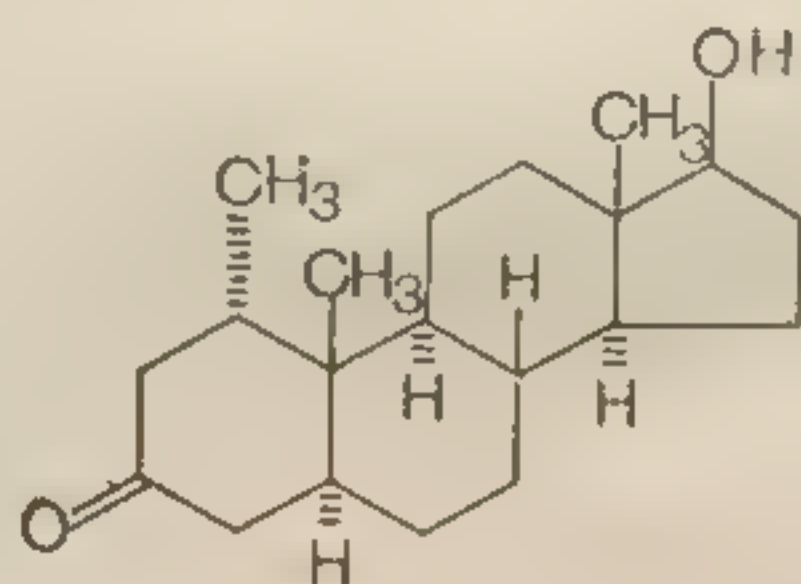
Действие тиролиберина распространяется и на холинергические структуры мозга. Он усиливает возбуждение корковых нейронов, вызываемое ацетилхолином. Эти и другие данные свидетельствуют об активном влиянии тиролиберина на функции и нейрохимические процессы мозга. Они дали основание вы-



двинуть предположение о том, что это биогенное вещество не только выполняет специфическую гормональную функцию, но и является также нейромодулятором или нейромедиатором синаптических процессов мозга.

Тиролиберин изучен клинически в качестве антидепрессанта. Он оказался эффективным в ряде случаев депрессии [Prange A. et al., 1972], однако окончательно вопрос о его лечебной эффективности при депрессиях не решен. Имеются указания [Itil T., Herrmann W., 1978], что у людей тиролиберин оказывает активирующее влияние на ЭЭГ, причем изменения ЭЭГ более сходны с изменениями, вызываемыми психостимуляторами (типа фенамина) и антидепрессантами ингибиторами МАО (изокарбоксазидом), чем трициклическими антидепрессантами.

Из гормональных препаратов стероидного строения привлек внимание в качестве возможного антидепрессанта андроген местеролон [Itil T., 1976].



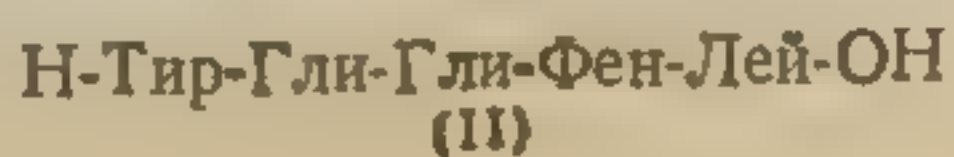
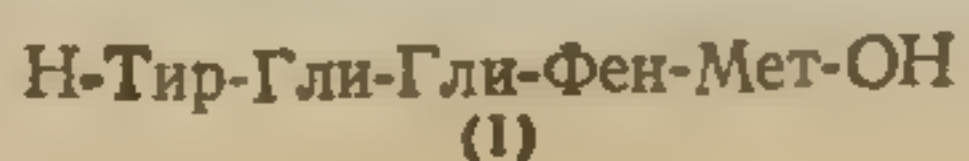
Местеролон

О действии местеролон на синаптическую передачу данных пока нет. Весьма ограничены сведения о действии на синаптическую передачу других андрогенов.

Установлено, что местеролон вызывает на ЭЭГ у человека такие же изменения, как трициклические антидепрессанты [Fink M., 1978]. В опытах на животных [Baran L., Przegalinski E., 1980] препарат оказывает ряд свойственных антидепрессантам эффектов (уменьшение резерпиновой гипотермии, потенцирование фенаминовой стереотипии и др.), однако по другим тестам он существенно отличается от классических антидепрессантов трициклической структуры.

К биогенным веществам, участвующим в регулировании функций нервной системы относятся выделенные в последние годы из тканей мозга энкефалины и эндорфины [Ашмарин И. П. и др., 1978; Машковский М. Д., 1978].

Энкефалины — это пептиды. Метнионин — энкефалин (мет-ЭНК) имеет строение: Н-тирозил-глицил-глицил-фенилаланил-метионил-ОН (I), лейцин-энкефалин (лей-ЭНК): Н-тирозил-глицил-глицил-фенилаланил-лейцил-ОН (II).





Эндорфины имеют более сложное строение.  $\alpha$ -Эндорфин состоит из 16 аминокислот,  $\beta$ -эндорфин — из 31,  $\gamma$ -эндорфин — из 17 аминокислот. Молекулы всех эндорфинов включают 5 аминокислот, входящих в молекулу мет-энкефалина.

Энкефалины и эндорфины являются эндогенными лигандами опиатных рецепторов мозга, названных так потому, что с ними специфически связываются морфин и другие опиаты, являющиеся для этих рецепторов лигандами экзогенного происхождения. Взаимодействуя с этими рецепторами, энкефалины и эндорфины оказывают, подобно опиатам, анальгезирующее действие. Наряду с энкефалинами и эндорфинами в мозге содержатся другие пептиды, обладающие нейротропной активностью.

Опиатные рецепторы обнаружены в разных отделах мозга: коре, полосатом теле, гиппокампе, среднем мозге, гипоталамусе, спинном мозге. По современным данным, существуют разные виды опиатных рецепторов, лигандами для которых могут быть разные биогенные пептиды. Особенности влияния энкефалинов, эндорфинов или других пептидов на физиологические функции организма (восприятие боли, поведенческие реакции, эндокринные функции и др.) могут зависеть от вида рецептора и воздействующего на него лиганда [Kosterlitz H., 1978; Herz A., 1980].

Экспериментальные данные показывают, что энкефалины и эндорфины могут выполнять функцию нейромедиаторов или нейромодуляторов. Ионотрофическим методом показано, что они меняют возбудимость нейроцитов мозга. На большинство нейроцитов (области коры мозга, хвостатого ядра, таламуса, ствола мозга, частично — мозжечка) они оказывают обратимое тормозящее действие; вместе с тем на пирамидные клетки гиппокампа, клетки Рэншоу они оказывают возбуждающее влияние.

Показано, что энкефалины модулируют возбуждающие эффекты глутамата и тормозные эффекты глицина и ГАМК; усиливают реакции холиновозбудимых структур мозга [Цветкова О. А. и др., 1981]. В некоторых отделах мозга (в таламусе и гипоталамусе) энкефалины повышают активность холинацетилазы и ацетилхолинэстеразы. Энкефалины влияют также на кругооборот катехоламинов и серотонина. Имеются указания, что опиатные рецепторы локализованы в пораднергических нервных окончаниях.

Энкефалины и эндорфины оказывают не только анальгезирующее действие, они влияют на разные функции мозга. Y. Jaquet, N. Marks (1976) вводили крысам в периаквадуктальное серое вещество мозга  $\beta$ -эндорфины и наблюдали, помимо анальгетического эффекта, сильное седативное и каталептическое действие. Действие  $\beta$ -эндорфина напоминало действие нейролептиков. Такое же действие  $\beta$ -эндорфина наблюдали другие авторы. Мет-ЭНК, лей-ЭНК и  $\alpha$ -эндорфин тоже вызывали седацию,



Эндорфин со-  
Эндорфин — из-  
содержат 5 ато-  
ыми лиганда-  
потому, что с  
е опиаты, яв-  
огенного про-  
энкефалины  
альгезирующее  
в мозге со-  
пной актив-  
делах мозга  
гипоталаму-  
вуют разные  
могут быть  
нкефалинов,  
кие функции  
и, эндокрин-  
тора и воз-  
8; Herz A.,  
кефалины и  
ов или ней-  
ю, что они  
инство нсв-  
муса, ство-  
тимое тор-  
тки гиппо-  
щее влия-

уменьшение спонтанной локомоторной активности, угнетение реф-  
лексов, каталепсию, но в меньшей степени, чем  $\beta$ -эндорфин.  
Сходство эффектов эндорфинов с действием нейролептиков дало  
основание считать, что нарушение образования или чрезмерная  
инактивация этих нейропептидов может быть причиной психо-  
патологических состояний [Jacquet Y., Marks N., 1976].

Сходное с нейролептиками действие эндорфинов дало осно-  
вание изучить их эффективность при лечении психических за-  
болеваний. Первые наблюдения [Kline N., Lehman H., 1977]  
показали, что введение  $\beta$ -эндорфина психически больным вызы-  
вает фазовые изменения состояния со временной активацией,  
анксиолитическим и антидепрессивным эффектом в первой фазе,  
с последующим угнетающим действием во второй фазе и тера-  
певтическим действием (уменьшением депрессивных и шизо-  
френических симптомов) в третьей фазе.

Дальнейшие исследования показали более высокую эффек-  
тивность при лечении шизофрении полусинтетического аналога  
 $\gamma$ -эндорфина — (дез-тир<sup>1</sup>)- $\gamma$ -эндорфина (ДТ $\gamma$ Э), действующего,  
подобно нейролептикам, но не оказывающего опиатоподобного  
анальгезирующего действия.

Вопрос об эффективности эндорфинов и их аналогов в каче-  
стве средств для лечения психических заболеваний находится в  
стадии изучения. Многогранная нейротропная активность энке-  
фалинов и эндорфинов дает основание считать, что они долж-  
ны играть определенную роль в нейрохимических механизмах  
действия разных нейротропных препаратов, в том числе анти-  
депрессантов.

### 3. Влияние антидепрессантов на процессы передачи нервного возбуждения

Современные представления о механизмах действия анти-  
депрессантов непосредственно связаны с изложенными выше  
данными о процессах передачи нервного возбуждения.

Вскоре после открытия первых антидепрессантов было обна-  
ружено, что они влияют на нейрохимические процессы мозга.  
В 1958 г. S. Spector и сотр. показали, что введение животным  
ипрониазида повышает содержание в мозге норадреналина и  
серотонина. Вызываемое резерпином уменьшение содержания в  
мозге этих моноаминов снималось или предупреждалось введе-  
нием ипрониазида [Besendorf H., Pletscher A., 1956]. Посколь-  
ку еще ранее [Zeller E., 1952] было показано, что ипрониазид  
является ингибитором МАО, было высказано предположение,  
что антидепрессивное действие этого и других ингибиторов МАО  
связано с вызываемым ими торможением ферментативного рас-  
пада норадреналина и серотонина и увеличением содержания  
этих нейромедиаторов в центральной нервной системе [Schildk-  
gaut J., 1965].



Механизм действия трициклических антидепрессантов также оказалось возможным объяснить их влиянием на моноаминергические процессы мозга. Было показано [Glowinski J., Axelrod J., 1964], что антидепрессанты этой группы оказывают тормозящее влияние на обратный нейрональный захват моноаминов и таким образом повышают их концентрацию в синаптической щели, что должно усиливать их действие на постсинаптические рецепторы.

Эти представления получили широкое признание; они удовлетворительно объяснили механизмы действия «типичных» антидепрессантов: ингибиторов МАО и первых антидепрессантов трициклического строения (имипрамин, амитриптилин и др.).

Однако в дальнейшем оказалось, что на основе этих представлений не удастся объяснить механизм действия других известных в настоящее время антидепрессантов. В последние годы появился ряд новых препаратов, оказывающих лечебное — антидепрессивное действие, но не являющихся ингибиторами МАО и мало влияющих или не влияющих на обратный нейрональный захват моноаминов. К таким «атипичным» антидепрессантам относятся препараты разных химических групп: трициклические соединения (иприндол), четырехциклические (миансерин), бициклические (тразодон) и др.

Таким образом, появилась необходимость в уточнении механизмов действия антидепрессантов. Эта необходимость возникла также потому, что первые выводы о механизмах действия «типичных» антидепрессантов были сделаны на основании «острых» экспериментов. Ингибирование МАО и эффекты, связанные с блокадой обратного нейронального захвата моноаминов, могут быть обнаружены после однократного введения антидепрессантов. Между тем лечебный эффект этих препаратов проявляется лишь после относительно длительного их применения (от нескольких дней до 2—3 нед). В связи с этим возникла необходимость изучения влияния антидепрессантов на разные звенья нейрохимической медиации в условиях «острых» и «хронических» экспериментов. Такие исследования проводятся с привлечением новых методов и с использованием новых сведений о синаптической передаче, которые не были известны или были мало известны тогда, когда были открыты первые антидепрессанты: данные о пресинаптических и постсинаптических рецепторах, об участии циклических мононуклеотидов в передаче нервного возбуждения, о специфических «местах связывания» (рецепторах) для антидепрессантов и др.

В ходе проводимых исследований находит дальнейшее подтверждение основное положение о том, что действие антидепрессантов («типичных» и «атипичных») связано с влиянием на синаптическую передачу, особенно на моноаминергические процессы. Это положение дополняется, однако, новыми важными данными.

Вы  
оказы  
пресс  
депрес  
Име  
биторы  
нов, од  
рование  
В м  
ние эти  
аминерг  
ре — МА  
в мозге  
чительно  
типа А,  
В по  
активно  
Б [Доп  
боцитах  
лученные  
ных с ра  
ры [Nies  
у больн  
сти МАО  
выявили  
униполяр  
В связ  
и др., 196  
на какую  
антидепре  
шенным.  
МАО и пр  
пов А и Б  
пирозидол  
вие.  
По име  
1971], из  
МАО типа  
действие.  
лина (инг  
et al., 197  
умеренный  
во тревожн  
прессивны  
вирующим  
ного эффе



## А. Влияние антидепрессантов на активность моноаминоксидазы

Выраженное ингибирующее влияние на активность МАО оказывают ипрониазид, ниламид, фенелзин и другие антидепрессанты, производные гидразина, а также некоторые антидепрессанты других химических групп (см. с. 26, табл. 3).

Имеются указания [Hendley E., Snyder H., 1968], что ингибиторы МАО тормозят также нейрональный захват моноаминов, однако ведущим в механизме их действия считают ингибирование окислительного дезаминирования.

В мозге человека содержится МАО типов А и Б. Соотношение этих форм МАО варьирует в разных областях мозга: в дофаминергических отделах мозга преобладает МАО типа Б, в коре — МАО типа А; в целом содержание МАО типа Б составляет в мозге около 80%. Легкие и плацента содержат почти исключительно МАО типа А, кишечник также преимущественно МАО типа А, а сердце — МАО типа Б [Glover V. et al., 1980].

В последние годы уделяют много внимания исследованию активности МАО в тромбоцитах, которую относят к МАО типа Б [Donnelly C., Murphy D., 1977]. По содержанию МАО в тромбоцитах пытаются судить об уровне МАО в мозге. Данные, полученные при изучении содержания МАО в тромбоцитах у больных с разными формами депрессий, противоречивы. Одни авторы [Nies A. et al., 1974; Belmaker R. et al., 1976] обнаружили у больных с разными формами депрессий повышение активности МАО в тромбоцитах, а другие [Murphy D., Weiss P., 1972] выявили у больных биполярной депрессией уменьшение, а при униполярной депрессии повышение активности фермента.

В связи с существованием разных видов МАО [Горкин В. З. и др., 1967; Johnston J., 1968] возник вопрос о том, воздействие на какую форму МАО является более предпочтительным для антидепрессивного эффекта. Этот вопрос пока остается неразрешенным. Наиболее известные антидепрессанты — ингибиторы МАО ипрониазид и др., действуют на оба вида фермента (типов А и Б). Избирательным ингибитором МАО типа А является пиразидол, оказывающий выраженное антидепрессивное действие.

По имеющимся данным [Wheatly D., 1970; Tringer L. et al., 1971], избирательный ингибитор МАО типа А — хлоргилин, и МАО типа Б — депренил, оказывают слабое антидепрессивное действие. При сравнительном исследовании хлоргилина и паргилина (ингибитора МАО типа Б) было обнаружено [Lipper S. et al., 1979], что хлоргилин оказывает у больных депрессией умеренный терапевтический эффект, сопровождающийся противотревожным действием. При применении паргилина антидепрессивный эффект был мало выражен и сопровождался активирующим действием. Авторы считают, что для антидепрессивного эффекта более важно ингибирование МАО типа А, чем



МАО типа Б. Депренил оказывал антидепрессивный эффект в сочетании с 5-окситриптофаном [Youdim M., 1980]. Усиление лечебного действия 5-окситриптофана у больных депрессией отмечалось также при его комбинированном применении с ниамином. Однако в этих случаях антидепрессивное действие следует приписать скорее действию 5-окситриптофана.

На активность МАО в той или другой степени могут влиять также антидепрессанты трициклического строения. В опытах с использованием гомогенатов легких и мозга кроликов и тромбоцитов человека было установлено, что многие трициклические антидепрессанты тормозят МАО типа Б [Roth J., 1976]. Эти данные представляют определенный интерес в связи с фенилэтиламиновой гипотезой патогенеза депрессии [Sabelli H. et al., 1978]. По данным Е. Fischer и соавт. (1972), имипрамин увеличивает содержание ФЭА в мозге экспериментальных животных, однако в исследованиях других авторов [Voigtlander P., Losey E., 1976] ни однократное, ни хроническое введение имипрамина, а также иприндола и амитриптилина не влияло на распределение и метаболизм меченого [ $^{14}\text{C}$ ]-фенилэтиламина. В то же время однократная доза паргиллина, транилципромина и ниамида значительно повышали содержание меченого ФЭА в мозге.

#### Б. Влияние на обратный нейрональный захват моноаминов

Первая гипотеза, объясняющая механизм антидепрессивного действия имипрамина его влиянием на адренергические системы, была предложена Е. Sigg (1959). Усиление под влиянием препарата сокращений мигательной перепонки кошки и артериальной гипертензии, вызываемых норадреналином, автор истолковал как сенсibilизацию адренергических структур, ответственную за антидепрессивный эффект. Гипотеза, выдвинутая Е. Sigg, получила дальнейшее развитие в исследованиях Аксельрода [Glowinski J., Axelrod J., 1964], показавших, что имипрамин тормозит обратный захват норадреналина окончаниями пресинаптических нервных волокон. Торможение захвата ведет к увеличению количества медиатора в синаптической щели и усилению его действия на постсинаптические рецепторы. Торможение обратного захвата имеет место как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе [Carlsson A. et al., 1969 а, б]. Оно может быть связано с воздействием антидепрессантов на синаптосомальную (полосатое тело) и везикулярную (гипоталамус) мембрану [Okada T. et al., 1979]. J. Schildkraut (1973) приводит многочисленные данные, показывающие, что имипрамин усиливает у животных и человека реакции на раздражение симпатических нервов и введение норадреналина.

Тормозящее влияние на обратный нейрональный захват норадреналина оказывают разные антидепрессанты, как трицикли-



ческие, так и другого химического строения. При этом отдельные антидепрессанты существенно различаются по силе действия. По данным А. Randrup, С. Braestrup (1977), в опытах с синапсосомами коры мозга крыс торможение на 50% нейронального захвата [ $^3\text{H}$ ]-норадреналина вызывали имипрамин в концентрации 0,020, амитриптилин — 0,020, дезипрамин — 0,0015, мапротилин — 0,020, протриптилин — 0,003, нортриптилин — 0,011, хлоримипрамин — 0,044, номифензин — 0,007, миансерин — 0,084, тримипрамин — 1,0, бутриптилин — 1,7, иприндол — 2,6 мкМ.

В 1960 г. L. Gyermek, С. Possemlato сообщили об усилении под влиянием имипрамина сокращений мигательной перепонки кошки, вызванных серотином, и обратили внимание на возможную связь серотонинпотенцирующего действия имипрамина с его антидепрессивным эффектом. А. Carlsson и соавт. (1968), S. Ross и соавт. (1971) показали, что имипрамин тормозит обратный захват серотонина окончаниями серотонинергических нервных волокон как на периферии, так и в центральной нервной системе.

По данным А. Randrup, А. Braestrup (1977), 50% торможение захвата [ $^{14}\text{C}$ ]-серотонина синапсосомами переднего мозга крыс имипрамин вызывает в концентрации — 0,24, хлоримипрамин — 0,015, нортриптилин — 0,42, дезипрамин — 2, мапротилин — 12, номифензин — 6,6, миансерин 11, тримипрамин — 8,2 мкМ.

Представление о роли ингибирующего влияния трициклических антидепрессантов на захват норадреналина и серотонина в механизме их действия получило широкое распространение. Разные антидепрессанты различаются по соотношению их влияния на захват норадреналина и серотонина. А. Carlsson и соавт. (1968, 1969) высказали предположение, что блокада трициклическими антидепрессивными препаратами — третичными аминами обратного захвата серотонина, сопровождающаяся его накоплением, ведет к улучшению настроения (тимолептический эффект), а блокада обратного захвата норадреналина антидепрессантами — вторичными аминами, коррелирует с повышением психомоторной активности. При клиническом изучении отмечено, что антидепрессанты — третичные амины имеют седативный компонент действия, причем амитриптилин в большей степени, чем имипрамин, а вторичные амины оказывают стимулирующий эффект. Сопоставление разных антидепрессантов показывает, однако, что полной корреляции между их влиянием на захват норадреналина и серотонина и характером антидепрессивного действия не наблюдается. Оказалось, кроме того, что некоторые новые, активные в клинике антидепрессанты слабо влияют на обратный захват серотонина и/или норадреналина или обоих аминов (иприндол, бутриптилин, миансерин, мапротилин, номифензин [Ross S. et al., 1971; Maitre L. et al., 1971; Schacht U., Heptner W., 1974; Yaramillo J., Greenberg R., 1975; Raiteri M. et al., 1976]). Мапротилин оказывает сильное блокирующее дей-



ствие на обратный захват норадреналина и слабое на захват серотонина. Вместе с тем клинический эффект мапротилина характеризуется улучшением настроения, а не повышением психомоторной активности. Для объяснения механизмов действия новых антидепрессантов, отличающихся по влиянию на захват норадреналина и серотонина от «типичных» антидепрессантов стали изучать их действие на другие нейромедиаторные процессы.

В опытах на синапсосах мозга крыс было показано, что целый ряд антидепрессантов оказывает тормозящее влияние на захват дофамина. Однако все исследованные препараты являются значительно более сильными блокаторами обратного захвата норадреналина, а в большинстве случаев и серотонина. По данным А. Randrup, С. Braestrup (1977), концентрация, тормозящая на 50% захват дофамина синапсосами полосатого тела мозга крыс составляет для имипрамина 12,5, амитриптилина — 5,6, дезипрамина — 8,7, хлоримипрамина — 3,8, нортриптилина — 4,4, опипрамола — 5,5, тримипрамина — 6,8, иприндола — 7,9, миансерина — 19,0, номифензина — 0,1 мкМ.

Таким образом «типичные» трициклические и «атипичные» антидепрессанты разного химического строения оказывают в той или другой степени тормозящее влияние на обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина и меньше влияют на захват дофамина.

Различия в действии разных антидепрессантов на захват разных моноаминов, очевидно, влияют на особенности их терапевтического действия, однако имеющиеся в настоящее время данные недостаточны для полного суждения о связи между влиянием на нейрональный захват, механизмом действия и эффективностью современных антидепрессантов.

## **В. Влияние на моноаминергическую передачу и кругооборот моноаминов**

### **а) Однократное введение**

При исследовании влияния ряда трициклических антидепрессантов на центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу (действие на норадренергическую передачу оценивали по активации интраспинальных путей, медируемой норадреналином и на серотониновую передачу по торможению спинальных симпатических рефлексов, медируемому серотонином в опытах на ненаркотизированных спинальных кошках) С. Sangdee, D. Franz (1979) нашли, что дезипрамин и имипрамин значительно усиливают передачу через интраспинальные возбуждательные норадренергические пути, а амитриптилин и хлоримипрамин подавляют ее. Эти два антидепрессанта умеренно усиливали норадренергическую передачу лишь при опустошении центральных серотониновых депо предварительным



введением п-хлорфенилаланина. По сравнительному усилению норадренергической передачи изученные антидепрессанты располагались в следующем порядке: дезипрамин > имипрамин > амитриптилин > хлоримипрамин. Все эти антидепрессанты усиливали также вызываемое 5-окситриптофаном подавление спинального симпатического рефлекса, но по силе действия они располагались в обратном порядке: хлоримипрамин > амитриптилин > имипрамин > дезипрамин. Эти данные согласуются с представлениями о преимущественной блокаде вторичными аминами обратного транспорта норадреналина, а третичными аминами — серотонина.

Улучшения норадренергической передачи с locus coeruleus (голубое пятно) на пирамидальные клетки гиппокампа под влиянием однократного введения дезипрамина наблюдал также J. Huang (1979).

Усиление моноаминергической передачи, отмеченное при однократном введении антидепрессантов, по механизму обратной связи приводит в свою очередь к уменьшению синтеза, скорости высвобождения и обмена моноаминов.

При сравнительном исследовании 17 антидепрессантов (дезипрамин, мапротилин, тримипрамин, хлоримипрамин, нортриптилин, амитриптилин, иприндол, миансерин, номифензин, цимелидин, дезметилцимелидин и др.) в острых опытах [Carlson A., Lindquist M., 1977] все препараты, кроме тримипрамина, уменьшали синтез серотонина и норадреналина в мозге крыс. Третичные амины (имипрамин, хлоримипрамин) сильнее тормозили синтез норадреналина, чем вторичные амины, хотя для амитриптилина — нортриптилина такое различие было нечетким. Наибольшее торможение синтеза серотонина вызывал хлоримипрамин, что согласуется с его более сильным блокирующим действием на обратный захват серотонина в мозге мышей. Более избирательные блокаторы серотонинового захвата — цимелидин, его монодезметильный аналог органон и др. также сильнее блокировали синтез серотонина. Миансерин — слабо блокирующий обратный захват норадреналина и серотонина и стимулирующий высвобождение серотонина [Raiteri M. et al., 1976] — уменьшал синтез серотонина, но только в больших дозах, и в еще больших дозах стимулировал синтез норадреналина. Иприндол, который относительно слабо тормозит нейрональный захват [Ross S. et al., 1971], угнетает синтез норадреналина и серотонина также в больших дозах.

Что касается дофамина, то большинство антидепрессантов практически не влияло на его синтез в полосатом теле и в лимбическом отделе мозга, что согласуется с данными A. Carlsson и соавт. (1969, б) о том, что они не тормозят механизм обратного захвата в дофаминергические нейроны.

Протриптилин вызывал уменьшение, а тримипрамин, хлоримипрамин, цимелидин увеличивал синтез дофамина. Номифензин, являющийся наиболее сильным из всех изученных соедине-



ний блокатором транспорта дофамина [Schacht U. et al., 1974], наряду с блокадой транспорта норадреналина вызывал наибольшее уменьшение синтеза дофамина (и уменьшение синтеза норадреналина).

Таким образом, все антидепрессанты, блокирующие обратный транспорт в пресинаптические окончания норадреналина, серотонина, или дофамина, вызывали торможение синтеза соответствующего амина.

Замедление кругооборота моноаминов при однократном введении ряда антидепрессантов отмечено многими исследователями [Leonard B., Kafoe W., 1967; Schildkraut J. et al., 1970; Fuxe K. et al., 1977; Dixon A. et al., 1977]. В этих работах также отмечается преимущественное уменьшение синтеза и скорости кругооборота норадреналина монометильными (нортриптилин, дезипрамин) и уменьшение синтеза и кругооборота серотонина диметильными соединениями (имипрамин, амитриптилин). Отмечено также замедление кругооборота дофамина в мозге крыс под влиянием дезипрамина, амитриптилина и цимелидина, но при введении этих соединений в малых дозах, в то время как в больших они практически не влияли на обмен дофамина [Fuxe K. et al., 1977].

Было также установлено [Westerink B. et al., 1977], что трициклические антидепрессанты изменяют содержание ДОФУК и ГВК в отдельных областях мозга, богатых дофаминовыми структурами, что свидетельствует об их вмешательстве в метаболизм дофамина в мозге.

#### б) Повторное введение

J. Schildkraut и соавт. (1976) объясняют отсутствие клинического эффекта при однократном приеме антидепрессантов тем, что, увеличивая концентрацию норадреналина, влияющего на рецепторы, антидепрессанты по механизму обратной связи уменьшают скорость высвобождения норадреналина из пресинаптических терминалей и его кругооборот, что может уменьшить эффект кратковременного повышения адренергической активности.

Нейрохимическими исследованиями последних лет установлено, что при длительном введении антидепрессанты разных групп могут оказывать на моноаминергическую передачу, биосинтез и кругооборот моноаминов и на чувствительность рецепторов действие, противоположное тому, которое наблюдается при однократном применении.

Хроническое введение (3—6 нед) крысам ингибиторов МАО — фенелзина и транилципромина приводило к максимальному увеличению содержания норадреналина, дофамина и серотонина в мозге через 3—7 дней, затем содержание моноаминов постепенно уменьшалось и к 21-му дню снижалось до исходного, несмотря на продолжение введения ингибиторов. Уве-



личение содержания моноаминов сопровождалось адаптивными изменениями активности некоторых ферментов. Через 10—14 дней после введения фенелзина отмечалось уменьшение скорости синтеза и активности триптофангидроксилазы, но не тирозингидроксилазы. Транилципромин не изменял активности этих ферментов, но между 14—21 днями введения значительно увеличил активность декарбоксилазы ароматических аминокислот [Robinson D. et al., 1979].

Хроническое (в течение 14 дней) введение крысам избирательных ингибиторов МАО типа А — хлоргилина, и МАО типа В — депренила, сопровождалось специфическим уменьшением активности соответственно А и В форм МАО в мозге животных. Это сказывалось в преимущественном уменьшении дезаминирования серотонина (хлоргилином) или ФЭА (депренилом). С увеличением сроков введения препаратов их блокирующее действие на дезаминирование аминов усиливалось, при этом в большей степени в мозге, чем в печени. Скорость восстановления активности МАО после прекращения действия препаратов оставалась той же, что и после однократного введения. Отмечено [Murphy D. et al., 1979] сохранение избирательности ингибирования А и В форм МАО даже при 4-недельном применении у больных. Хлоргилин (ингибитор МАО типа А) не изменял моноаминоксидазной активности тромбоцитов (МАО типа В), в то время как паргилин (ингибитор МАО типа В) полностью тормозил активность фермента. Имеются, однако, данные и о том, что при повторном введении избирательные ингибиторы МАО утрачивают преимущественное влияние на ту или другую форму МАО [Waldmeier P. et al., 1978].

По данным J. Schildkraut и соавт. (1970, 1976), при хроническом применении (в течение 3 нед) имипрамина обратный нейрональный захват норадреналина оставался сниженным. Скорость исчезновения [ $^3\text{H}$ ]-норадреналина из мозга (вводили в желудочки мозга крыс) несколько повышалась, уровень МОФГ также повышался, а содержание эндогенного норадреналина снижалось. Это свидетельствовало об ускорении обмена норадреналина после длительного введения имипрамина.

Введение крысам в течение 14 дней дезметилимипрамина вызвало значительное повышение концентрации МОФГ в мозге и усиление норадреналиноустошающего эффекта  $\alpha$ -метил-п-тирозина. Хроническое введение мнанизина привело к меньшему, но значимому увеличению содержания мозгового МОФГ. Оба эти антидепрессанта не изменяли синтеза дофамина и серотонина и содержания в мозге продуктов их метаболизма (5-ОИУК, ДОФУК и ГВК). Эти данные позволили заключить, что при хроническом введении дезметилимипрамина и мнанизина увеличивают синтез норадреналина в мозге крыс, не влияя на синтез дофамина и серотонина [Surgue M., 1979].

Другими авторами [Leonard D., Kafae W., 1976] показано, что если после острого введения имипрамина значительно замед-



ляет кругооборот серотонина и в меньшей степени норадреналина, то после хронического введения имипрамин и дезипрамин тормозили главным образом кругооборот дофамина, значительно меньше — серотонина и практически не влияли на кругооборот норадреналина.

Миансерин как при остром, так и при хроническом введении увеличивал кругооборот норадреналина, а иприндол существенно не влиял на обмен ни одного из трех моноаминов. Было отмечено [Algeri S. et al., 1977] замедление кругооборота дофамина в полосатом теле мозга крыс после длительного введения им антидепрессантов номифензина, квипазина, кароксазона и S-аденозилметнионина. Наблюдалось также уменьшение активности тирозингидроксилазы в полосатом теле к 7-му дню введения S-аденозилметнионина и значительное уменьшение стриатной аденилатциклазы, стимулируемой дофамином, к 4-му дню лечения номифензином и квипазином. Кароксазон таких изменений не вызывал. D. Segal и соавт. (1974) объясняют уменьшение содержания и кругооборота норадреналина при хроническом (18 дней) введении дезметилимипрамина снижением активности тирозингидроксилазы. Такое снижение активности фермента авторы наблюдали в l. coeruleus в гиппокампе и коре мозга крыс.

Установлено также, что хроническое (2—3 нед) введение некоторых три- и тетрациклических антидепрессантов тормозит норадренергическую передачу с пресинаптических нейронов на постсинаптические в отличие от их облегчающего действия при однократном введении. Дезметилимипрамин при хроническом (3 нед) введении крысам тормозил норадренергическую передачу с l. coeruleus (пресинаптические нейроны) на некоторые пирамидальные клетки гиппокампа (постсинаптические нейроны). Торможение дезметилимипрамином норадренергической передачи проявлялось ослаблением угнетающего эффекта l. coeruleus на пирамидальные клетки, что сопровождалось увеличением их нейрональной активности [Huang J., 1979].

### Г. Влияние на пре- и постсинаптические рецепторы

#### а) Влияние на пре- и постсинаптические моноаминергические рецепторы

Блокада ферментативной инактивации и/или обратного захвата является не единственным фактором, определяющим накопление моноаминов в синаптической щели и у постсинаптического рецептора.

В последнее время показано, что высвобождение норадреналина из пресинаптических первичных окончаний находится под контролем пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов [Langer S., 1974, 1977]. При стимуляции  $\alpha_2$ -адренорецепторов уменьшается высвобождение норадреналина. Обнаружено, что при длительном введении трициклических антидепрессантов постепенно уве-



личивается количество норадреналина, высвобождающегося из окончаний адренергических нервов при прохождении нервного возбуждения.

Экспериментальные исследования [Crews F., Smith Ch., 1978] показали, что кратковременное применение дезметилимипрамина при максимальной блокаде обратного нейронального захвата лишь слегка усиливает адренергическую передачу возбуждения; длительное введение дезметилимипрамина увеличивает выделение норадреналина, что связано с уменьшением чувствительности пресинаптических  $\alpha$ -рецепторов к норадреналину. Увеличение выделения норадреналина при длительном применении дезметилимипрамина совпадает с данными о постепенном ускорении исчезновения [ $^3\text{H}$ ]-норадреналина из мозга при длительном введении трициклических антидепрессантов, а также коррелируют с клиническими наблюдениями о повышении концентрации основного метаболита норадреналина (МОФГ) в спинномозговой жидкости у больных, реагирующих на лечение трициклическими антидепрессантами.

На основании этих и других наблюдений был сделан вывод о том, что важным в механизме действия трициклических антидепрессантов является вызываемое ими понижение чувствительности пресинаптических  $\alpha$ -рецепторов.

Этот же механизм играет, по-видимому, роль в действии других, в том числе «атипичных» антидепрессантов.

J. Huges и соавт. [Harper B., Huges J., 1979] в опытах на семявыносящем протоке мышей, а Bauman P. и Maitre L. (1975) на коре мозга крыс обнаружили, что наибольшее  $\alpha_2$ -адреноблокирующее действие оказывают миансерин, тразодон, доксепин, затем амитриптилин, имипрамин, иприндол; у мапротиллина и портриптилина блокирования  $\alpha$ -адренорецепторов не наблюдалось. По данным A. Maggi и соавт. (1980), наибольшая  $\alpha_2$ -адреноблокирующая активность (в качестве радиолиганда  $\alpha_2$ -адренорецепторов использовали [ $^3\text{H}$ ]-клонидин) в коре мозга крыс отмечена у миансерина, затем у амитриптилина, доксепина, заметно меньшая у тразодона и еще меньшая у иприндола.

Таким образом, хотя пресинаптическое  $\alpha_2$ -адреноблокирующее действие не является общим свойством всех антидепрессантов, наличие этого действия может объяснить повышение концентрации высвобождаемого норадреналина и изменения в кругообороте моноаминов, вызываемые рядом антидепрессивных препаратов [U'Prichard D. et al., 1978; Maggi A. et al., 1980].

В последнее время выдвинуто предположение, что лечебный эффект трициклических антидепрессантов может частично быть обусловлен вызываемой ими гипочувствительностью пресинаптических дофаминовых рецепторов (ауторецепторов), расположенных на теле и отростках дофаминовых нейронов [Chiodo L., Antelman S., 1980]. Такое предположение возникло в связи с тем, что торможение дофаминергических нейрональных разря-



дов, вызванное избирательной стимуляцией малыми дозами апоморфина пресинаптических дофаминовых рецепторов, заметно уменьшается при 2- и 10-дневном введении крысам имипрамина и в большей степени — амитриптилина. Эти данные приводятся в доказательство активного вмешательства антидепрессивных препаратов в дофаминергическую передачу.

Jones R. и соавт. (1978) показали, что как трициклические антидепрессанты, так и мiansерин и другие антидепрессанты усиливают ответ кортикальных нейронов на нонтофоретическое введение норадреналина и серотонина у крыс с рассеченной медиальной связкой переднего мозга. Поскольку при повреждении медиальной связки переднего мозга происходит дегенерация пресинаптических моноаминовых терминалей, обратный захват моноаминов кортикальными синапсами уменьшается (на 80%), и усиление нейрональных реакций в этом случае может быть следствием прямого постсинаптического воздействия.

Постсинаптические  $\beta$ -адренорецепторы непосредственно связаны с функцией проведения нервного импульса, и они в первую очередь подвергаются воздействию повышенного содержания моноаминов в синаптической щели, вызванного блокадой пресинаптического захвата или пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов.

Исследованиями последних лет в опытах *in vitro* на срезах разных отделов мозга [Vetulani J. et al., 1976; Sulser F. et al., 1978; Bergström D., Kellar K., 1979; Maggi A. et al., 1980] и *in vivo* [Korf J. et al., 1979] показано, что антидепрессанты при длительном (но не однократном) введении животным значительно уменьшают чувствительность постсинаптических  $\beta$ -адренорецепторов, т. е. норадренергических рецепторов, связанных с системой аденилатциклазы (при этом имеется в виду уменьшение количества рецепторов).

Развитие  $\beta$ -адренорецепторной гипочувствительности, т. е. уменьшение числа  $\beta$ -адренорецепторов при хроническом (21 день) введении антидепрессантов было установлено в срезах лимбического отдела мозга и мозжечка [Sulser F. et al., 1978; Maggi A. et al., 1980], коры мозга [Wolfe B. et al., 1978].

Уменьшение реакции на норадреналин скорее зависело от длительности действия антидепрессантов, чем от их концентрации в мозге. При этом было отмечено определенное сходство во времени, которое требовалось для развития  $\beta$ -рецепторной гипочувствительности при действии антидепрессантов и наступления их клинического эффекта [Wolfe B. et al., 1978; Sulser F. et al., 1978].

Сходное действие на чувствительность норадренергических рецепторов, связанных с системой аденилатциклазы, оказывает также хроническое (но не острое) введение ингибиторов МАО. На восстановление исходного уровня нейрогормональной реакции на норадреналин после прекращения 3-недельного вве-



денция ингибиторов МАО потребовалось 9 дней, а после прекращения курса электросудорожной терапии 7 дней [Vetulani J. et al., 1976; Sulser F. et al., 1978], что свидетельствует не только об адаптационных способностях постсинаптического норадренергического рецептора, связанного с аденилатциклазной системой, но и об его участии в регулировании нейрональной передачи.

В опытах *in vivo* было также показано [Korf J. et al., 1979], что дезметилимипрамин и меньше имипрамин, номифензин, хлоримипрамин и миансерин при введении их в течение 2—6 нед тормозили повышение содержания цАМФ в коре мозга крыс, которое обычно наблюдается при электростимуляции. Был сделан вывод [Sulser F. et al., 1978], что длительное введение антидепрессантов, поддерживая увеличенный уровень норадреналина в синаптической щели, приводит к уменьшению чувствительности постсинаптического норадренергического рецептора, связанного с аденилатциклазой системой в разных отделах мозга и прежде всего в лимбическом отделе.

В связи с тем что для развития гипочувствительности мозговых норадреналинстимулируемых постсинаптических рецепторов требуется введение антидепрессантов в течение примерно столько же дней, сколько нужно для наступления их клинического эффекта; высказано мнение [Vetulani J. et al., 1976; Sulser F. et al., 1978], что постсинаптические изменения, возможно, имеют особо важное значение для терапевтического действия антидепрессантов.

Установлено также блокирующее действие антидепрессивных препаратов на постсинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы ( $\alpha_1$ ) [U'Prichard D. et al., 1978; Maggi A. et al., 1980]. Антидепрессанты — третичные амины обнаружили постсинаптическое  $\alpha_1$ -адреноблокирующее действие, в 20—100 раз более сильное, чем пресинаптическое  $\alpha_2$ -адреноблокирующее действие. По активности антидепрессанты располагались в следующем порядке: миансерин, тразодон, доксепин, амитриптилин, хлоримипрамин, имипрамин. У вторичных аминов — дезимипрамина, нортриптилина и протриптилина  $\alpha_1$ -адреноблокирующее действие выражено в значительно меньшей степени.

Заметно большее  $\alpha_1$ -адреноблокирующее действие у третичных аминов, в клиническом эффекте которых преобладает седативный и анксиолитический компоненты действия по сравнению с вторичными аминами, вызывающими у больных психомоторную активацию, позволил авторам связать наличие  $\alpha_1$ -адреноблокирующих свойств у антидепрессантов с их седативным и противотревожным клиническим эффектом (миансерин, тразодон, доксепин, амитриптилин). Однако другие авторы полагают, что противотревожный эффект антидепрессивных препаратов (амитриптилин, миансерин, тразодон) скорее связан с блокирующим действием на серотониновые рецепторы [Fuxe K. et al., 1977; Crow T., 1978].



Длительное применение антидепрессантов меняет также рецепторное связывание в серотониновой системе разных отделов мозга [Alpers H., Himwich H., 1972; Montigny C., Aghajanian G., 1978; Segawa T. et al., 1979]. Введение крысам в течение 10 дней имипрамина уменьшило содержание серотонина и 5-ОИУК в среднем мозге, мосте мозга, продолговатом мозге и гиппокампе мозга крыс, в то время как изменений концентрации норадреналина не было обнаружено, а уровень дофамина значительно увеличился в мозжечке, мосте и продолговатом мозге и уменьшился в области полосатого тела. D. Bergstrom, K. Keller (1979) сообщили об уменьшении рецепторного связывания серотонина (об уменьшении чувствительности постсинаптических серотониновых рецепторов) в коре мозга крыс после введения дезметилимипрамина в течение 2, но не 1, 4, 6 или 12 нед. При введении большой дозы дезипрамина в течение 3 нед, а также имипрамина A. Maggi и соавт. (1980) отметили более выраженное уменьшение рецепторного связывания серотонина в коре мозга. Сходные результаты были получены [Segawa T. et al., 1979] при хроническом (3 нед) введении имипрамина, дезимипрамина и амитриптилина. Отмечено значительное уменьшение числа участков связывания серотонина, которое можно считать компенсаторным, обусловленным длительным повышением содержания серотонина в синаптической щели при блокаде его обратного транспорта. Полагают, однако [Maggi A. et al., 1980], что способность антидепрессантов блокировать обратный транспорт моноаминов недостаточна для вызывания гипочувствительности серотониновых рецепторов, поскольку ни низоксетин, ни флуоксетин (сильные и специфические блокаторы обратного захвата, соответственно норадреналина и серотонина) этого действия не оказывают.

Неизбирательный ингибитор МАО — траницилпромин и избирательный ингибитор МАО типа А — хлоргиллин (но не ингибитор МАО типа В — депренил) после 4- и 16-дневного введения уменьшали число участков связывания [ $^3\text{H}$ ]-серотонина (серотониновых рецепторов) в гомогенатах коры и гиппокампа мозга крыс [Savage D. et al., 1980]. Содержание серотонина в ткани мозга оказалось повышенным, что, возможно, и привело к развитию рецепторной гипочувствительности. В этих исследованиях в отличие от других ни хлоримипрамин, ни амитриптилин, так же как и флуоксетин (блокатор обратного захвата серотонина), не уменьшали числа участков связывания [ $^3\text{H}$ ]-серотонина в гомогенатах коры и гиппокампа мозга крыс и концентрации серотонина в коре мозга. В связи с разным влиянием ингибиторов МАО и блокаторов нейронального захвата моноаминов на чувствительность серотониновых рецепторов, обращает на себя внимание разная эффективность этих двух групп антидепрессантов при эндогенной и атипичной депрессиях. При эндогенной депрессии более эффективны блокаторы нейронального захвата моноаминов, в то время как при атипичной

депрессии  
и другим  
типичный  
1977].  
D. Sa  
противо  
билизиру  
переклика  
T. Crow (1  
ствия анти  
за противо  
Изучени  
ральные с  
ния с помо  
гониста сер  
ских реакц  
5-окситрип  
триптилин,  
кируют сер  
которые вызы  
сходных ско  
хват норадр  
ипрамин и п  
ния серотони  
чем их спосо  
нец, 3) диме  
преимущество  
серотонина б  
ствия на пос  
имипрамин о  
Эти данные л  
ложить, что а  
антидепрессив  
торов.  
E. Friedma  
влиянием остр  
живаний голо  
триптамином  
при хроническо  
число встряхив  
результаты как  
ральной серотон  
Противополо  
веденческое угне  
ром и хроническ  
потенцирующее  
вело к выводу о  
ствительности в  
генного амина



депрессии, сопровождающейся тревогой, страхом, ипохондрией и другими невротическими наслоениями, часто лучший терапевтический эффект дают ингибиторы МАО [Robinson D. et al., 1977].

D. Savage и соавт. (1980) подчеркивают возможность связи противотревожного эффекта ингибиторов МАО с их десенсибилизирующим действием на серотониновые рецепторы. Это перекликается с представлениями К. Fuxe и соавт. (1977), Т. Crow (1978) об ответственности противосеротонинового действия антидепрессантов за их клинический и в первую очередь за противотревожный эффект.

Изучение прямого действия ряда антидепрессантов на центральные серотониновые рецепторы (биохимические исследования с помощью меченых серотонина — агониста и ЛСД — антагониста серотониновых рецепторов и исследования поведенческих реакций — встряхивания головой у мышей при введении 5-окситриптофана и ЛСД) показало, что: 1) амитриптилин, нортриптилин, миансерин, доксепин, номифензин, дибензепин блокируют серотониновые рецепторы в меньших дозах, чем те, которые вызывают торможение обратного захвата серотонина и сходных скорее с теми дозами, которые тормозят обратный захват норадреналина (НА); 2) имипрамин, протриптилин, дезипрамин и иприндол обладают сродством к участкам связывания серотонина, но их антисеротониновый эффект был меньшим, чем их способность блокировать обратный захват НА и, наконец, 3) цимелидин, флуоксетин и хлоримипрамин оказывали преимущественно блокирующее действие на обратный захват серотонина без какого-либо значительного блокирующего действия на постсинаптические серотониновые рецепторы (хлоримипрамин оказывал этот эффект только в больших дозах). Эти данные позволили авторам [Fuxe K. et al., 1978] предположить, что антидепрессанты первой и третьей групп проявляют антидепрессивное действие через блокаду серотониновых рецепторов.

Е. Friedman, А. Dallob (1979) отметили уменьшение под влиянием острого введения имипрамина и амитриптилина встряхиваний головой у мышей, вызываемых 5-метокси-N,N'-диметилтриптамином (5-ДМТ, серотонинергическое вещество). Однако при хроническом введении эти антидепрессанты увеличивали число встряхиваний в ответ на 5-ДМТ. Авторы расценили эти результаты как свидетельство усиления чувствительности центральной серотониновой системы.

Противоположное воздействие на эффекты серотонина (поведенческое угнетение у цыплят) антидепрессантов при их остром и хроническом введении: антагонистическое при остром и потенцирующее при хроническом [Jones R., 1980] также привело к выводу о развитии серотониновой рецепторной гиперчувствительности в ответ на повторное ограничение доступа эндогенного амина к рецептору, вызываемое антидепрессантами. Пу-



тем увеличения чувствительности или числа серотониновых рецепторов антидепрессанты нормализуют функциональную активность серотониновой системы, пониженную у депрессивных больных.

С. Montigny, G. Aghajanian (1978) показали также, что хроническое введение трициклических антидепрессантов вызывает усиление чувствительности нейронов переднего мозга крыс в ответ на электрофоретическое применение серотонина, предполагающее увеличение чувствительности серотониновых рецепторов.

Таким образом, влияние антидепрессантов на серотониновые системы имеет сложный характер. Следует учитывать не только противоположные эффекты, часто наблюдающиеся при остром и хроническом применении антидепрессантов, но и то, что даже при остром введении они оказывают противоположное влияние: усиливающее серотониновую передачу при блокаде обратного захвата серотонина и уменьшающее — при блокирующем действии на серотониновые рецепторы. При хроническом введении антидепрессантов это различное действие на серотониновую систему приводит в свою очередь к противоположным адаптивным изменениям в серотониновых рецепторах — гипочувствительности при повторной блокаде обратного захвата и гиперчувствительности при повторной блокаде серотониновых рецепторов. В зависимости от преобладания этого или иного воздействия на различные серотонинчувствительные области могут наблюдаться разные конечные эффекты.

#### б) Специфические «места связывания» (рецепторы) для антидепрессантов

В 1979 г. R. Raisman, M. Briley, S. Langer сообщили об открытии в тканях мозга крыс специфических «мест связывания» для трициклических антидепрессантов. В дальнейшем авторы стали рассматривать эти «места связывания» как новые специфические рецепторы [Langer S. et al., 1980].

Определение «мест связывания» проводилось с использованием [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина. Ткани мозга крыс гомогенизировали в буфере и после повторного центрифугирования (30 000 g в течение 10 мин) и разведения в буфере получали конечную суспензию мембран. [ $^3\text{H}$ ]-Имипрамин инкубировали с суспензией в течение 60 мин, затем суспензию разводили в буфере, фильтровали; фильтры промывали, высушивали и определяли радиоактивность методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии. Определяли общее и специфическое связывание [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина. За специфическое связывание принимали то, которое происходило в присутствии 100 мкМ дезипрамина: оно составляло 60—70% от общего связывания при 5 нМ [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина.

В условиях этого метода (сходного с методами исследования при изучении «мест связывания» для других психотропных препаратов) [ $^3\text{H}$ ]-имипрамин связывается мембранами тканей



мозга. Связывание наступает быстро и является обратимым. Связывание специфично для мозга и наиболее выражено в гипоталамусе, затем в коре, полосатом теле, значительно меньше — в мозжечке. В тканях сердца и в семявыводящем протоке специфического связывания не обнаружено [Raisman R. et al., 1980]. Связывание происходит в нейрональной, но не в глияльной фракции тканей мозга [Briley M. et al., 1980].

Антидепрессанты ингибируют связывание [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина, причем среди трициклических антидепрессантов наиболее активен имипрамин, затем следует дезипрамин > протриптилин > хлоримипрамин > амитриптилин > доксепин. «Атипичные» антидепрессанты значительно менее активны. Так, если  $\text{IC}_{50}$  (концентрация в нМ, ингибирующая специфическое связывание на 50%) составляет для имипрамина 7, дезипрамина 18, протриптилина 20, хлоримипрамина и амитриптилина 25, а для доксепина 300, то для ипринодола она составляет — 5500, для виллоксази — 11 500, для мiansерина — 20 000, для пиразидола 50 000.

Таким образом, трициклические антидепрессанты тормозят специфическое связывание [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина в наномолярных концентрациях, атипичные антидепрессанты, т. е. те, которые мало влияют или не влияют на процессы обратного захвата моноаминов, оказывали значительно меньшее тормозящее действие, их эффект наблюдался при микромолярных концентрациях. Блокаторы нейронального захвата моноаминов, неантидепрессанты — кокаин, флюоксетин, низоксетин слабее тормозили связывание [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина, чем антидепрессанты — блокаторы обратного захвата.

Хроническое введение крысам дезипрамина (в течение 22 дней 13,6 мг/кг в день) уменьшало связывание [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина более чем на 40%, при этом константа сродства к местам связывания не изменялась. Одновременно отмечали уменьшение концентрации  $\beta$ -адренорецепторов более чем на 50%, но при этом наблюдали значительное увеличение сродства  $\beta$ -рецептора для [ $^3\text{H}$ ]-дигидроалprenолола. Связывание двух других радиолигандов [ $^3\text{H}$ ] — WB 4101 с  $\alpha$ -адренорецепторами и [ $^3\text{H}$ ]-спироперидола с серотониновыми рецепторами — под влиянием дезипрамина не изменялось. Связывание [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина со специфическими участками является стереоспецифичным. Z- и E-Изомеры 10-оксипроизводных амитриптилина и метаболита цимелидина — норцимелидина резко отличаются по степени связывания (в 7—70 раз).

Являются ли эти участки связывания для [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина новыми рецепторами или они являются разновидностью моноаминергических рецепторов, в настоящее время не представляется ясным. Данные Е. Mogilnicka и соавт. (1980) об уменьшении количества специфических участков связывания [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина, так же как и адренорецепторов, не только под влиянием повторного введения дезипрамина, но и при лишении (депривации) сна и при электрошоковой терапии, скорее позволяют



предположить, что участки связывания [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина представляют собой те или иные моноаминергические рецепторы, реагирующие на изменения в моноаминергических системах, вызываемые как применением антидепрессантов, так и воздействием электрошока или депривацией сна.

Обращает на себя внимание, то что из всех изученных R. Raisman и соавт. (1980) антидепрессивных и неантидепрессивных веществ, так или иначе воздействующих на разные участки различных моноаминергических систем, высокое сродство к участкам связывания [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина обнаруживают «классические» антидепрессанты — блокаторы обратного захвата моноаминов. Очевидно, этот первоначально открытый их эффект не является случайным и имеет существенное значение в механизме их действия.

#### в) Влияние на холинергические рецепторы

Некоторые антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин и др.) обладают центральной и периферической холинолитической (антихолинергической) активностью. В 60-е годы высказывалось мнение, что антихолинергический эффект является необходимым компонентом в механизме действия трициклических антидепрессантов [Votava Z. et al., 1965].

Появление новых антидепрессантов, лишенных антихолинергической активности (виллоксазин, миансерин, пиразидол, азафен и др.), показало, однако, что антидепрессивное действие может не сопровождаться холинолитическим компонентом.

Вопрос о роли холинергических систем в механизме действия антидепрессантов нельзя, однако, считать разрешенным. Холинергические неврониты широко представлены в разных отделах мозга, холинергические процессы тесно связаны с другими нейромедиаторными процессами и естественным поэтому следует считать необходимость более глубокого изучения влияния антидепрессантов разных групп на холинергические процессы мозга. Имеются данные, свидетельствующие об участии холинергических механизмов в аффективных расстройствах. Центральные холинолитики (амизил, метамизил) подавляют экспериментально вызванные состояния страха [Ильюченко Р. И., 1972; Денисенко П. П., 1980]. Амизил снижает эмоциональное напряжение, возникающее у людей при предъявлении сигналов, связанных с конфликтными ситуациями [Захарова Н. Н., 1963]. Физостигмин уменьшает выраженность мании, поведенческую активацию и психотические явления, вызываемые амфетаминами [Janowsky D. et al., 1972, 1979]. Вещества с антихолинергической активностью (в том числе трициклические антидепрессанты) могут вызывать делирий, возбуждение, зрительные и слуховые галлюцинации, и эти явления могут купироваться применением физостигмина.

Интерес представляют данные о том, что холинергические вещества (физостигмин и оксотреморин) повышают содержание



метаболитов дофамина — гомованилилуксусной кислоты (ГВК) и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в полосатом теле и лимбических отделах переднего мозга [Westernik B. et al., 1976].

Центральный антихолинергический компонент может, по-видимому, играть роль в сопутствующем седативном эффекте антидепрессантов [Janowsky D. et al., 1972].

Важное значение имеет изучение влияния антидепрессантов не только на центральные, но и на периферические холинорецепторы, поскольку побочные эффекты, имеющие место при применении трициклических антидепрессантов, в значительной мере связаны с их периферической антихолинергической активностью.

Golds P. и соавт. (1980) исследовали сравнительное влияние разных антидепрессантов на мускариновые рецепторы мозга крыс. В опытах со связыванием меченых атропина и имиπραмина было установлено, что наиболее сильно с мускариновыми рецепторами вступает в связь амитриптилин (константа диссоциации  $K_d = 3.43 \cdot 10^{-8} \text{ M}$ ); несколько слабее — дезипрамин, доксепин, имипрамин, мапротилин, мнансерин, тофенацин (в 5—20 раз слабее амитриптилина); еще слабее — иприндол и флупентиксол и очень слабо ( $K_d > 1.6 \cdot 10^{-5} - 3.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ) — номифензин и вилоксазин. По данным этих авторов, степень антимускариновой активности исследованных антидепрессантов совпадает в основном с вызываемыми ими побочными антихолинергическими эффектами и не коррелирует с лечебной антидепрессивной активностью.

S. Snyder и H. Yamamura (1977) установили, что относительный тропизм трициклических антидепрессантов к мускариновым рецепторам коррелирует с их атропиноподобным (мидриатическим) эффектом, но не с антидепрессивной активностью. Диметилированные трициклические антидепрессанты являются более сильными антихолинергическими веществами, чем монометилированные. Наиболее активным антихолинергическим препаратом является амитриптилин, менее выраженное холинолитическое действие оказывает дезметилимипрамин. По данным этих авторов, при хроническом (3-недельном) введении крысам степень связывания имипрамина и дезимипрамина с мускариновыми рецепторами не менялась.

Нами было проведено сравнительное изучение периферической и центральной антихолинергической активности антидепрессантов разных групп [Полежаева А. И., Машковский М. Д., 1981; Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., 1981]. Периферическая активность оценивалась по мидриатическому эффекту у белых мышей. Наиболее сильное действие оказывали фторацизин и амитриптилин, далее доксепин > имипрамин > мапротилин > дибензепин. Слабое мидриатическое действие оказывали мнансерин, ниаламид, вилоксазин, пиразидол и полностью лишены были такой активности азафен, адепрен и кароксазон.



Центральное антихолинергическое действие изучалось на кошках и кроликах по влиянию на активацию ЭЭГ, вызываемую внутривенным введением антихолинэстеразного препарата галантамина. Выраженное антихолинергическое действие оказывали доксепин, амитриптилин, фторацизин, менее значительное — имипрамин и дезипрамин; малоактивными были мапротилин, дибензепин, миансерин, тразодон и виллоксазин и совсем не оказывали эффекта азафен, пиразидол, инказан, номифензин, адепрен, кароксазон и ниаламид.

Современные антидепрессанты существенно различаются, таким образом, по степени влияния как на центральные, так и на периферические холинорецепторы.

#### г) Влияние на гистаминовые рецепторы

В комплексном действии антидепрессантов определенную роль играет, по-видимому, также их влияние на гистаминергические системы мозга ( $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы).

Некоторые антидепрессанты имеют высокое сродство к  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторам. При сравнительной оценке силы противогистаминного действия (уменьшение гистаминного сокращения кишки морской свинки ряда антидепрессантов) Figge J. и соавт. (1979) установили, что доксепин и амитриптилин обладают наибольшей противогистаминной активностью, имипрамин менее активен. Вторичные амины оказывают меньший противогистаминный эффект, чем третичные. Однако в опытах *in vivo* на мышцах с использованием в качестве радиолиганда  $H_1$ -гистаминовых рецепторов в мозге [ $^3H$ ]-мепирамина не было обнаружено корреляции между антигистаминным действием антидепрессантов (т. е. их способностью вступать в связь с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами мозга) и их клинической активностью. Доксепин превосходил по способности вступать в связь с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами мозга имипрамин в 7 раз, а амитриптилин в 50 раз [Diffley D. et al., 1980].

В опытах с гомогенатами коры мозга и гиппокампа морских свинок [Green J., Maayan S., 1977] было показано, что амитриптилин, имипрамин, дибензепин, иприндол являются конкурентными антагонистами  $H_2$ -рецепторов.

Трициклические антидепрессанты ингибируют стимулируемую гистамином аденилатциклазную (через  $H_2$ -рецепторы) и гуанилат-циклазную (через  $H_1$ -рецепторы) активность. Они вытесняют также меченый [ $^3H$ ]-мепирамин (противогистаминный препарат) из мест связывания в ткани мозга. Таким образом, можно полагать, что трициклические антидепрессанты блокируют как  $H_1$ -, так и  $H_2$ -гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе. Показано также [Nowak J. et al., 1980], что повторное введение амитриптилина и хлоримипрамина вызывает уменьшение содержания гистамина в разных структурах мозга, особенно в коре. Действие антидепрессантов было сходно с



действием блокаторов  $H_1$ -рецепторов (дифенгидрамина — димедрола и прометазина — дипразина). Не исключено, что трициклические антидепрессанты, блокируя  $H_1$ -рецепторы, усиливают высвобождение гистамина из пресинаптических депо.

По влиянию на стимулируемую гистамином аденилатциклазную активность тканей мозга морских свинок амитриптилин не уступает ципрогептадину (конкурентному антагонисту  $H_2$ -рецепторов, связанных с аденилатциклазой в тканях мозга); имипрамин примерно в 10, а дибензепин и иприндол в 100 раз менее активны [Green J., Maayani S., 1977; Kanof P., Greengard P., 1978].

Блокирующее действие на  $H_2$ -гистаминовые рецепторы оказывают также ингибиторы МАО. Сильный блокатор обратного захвата норадреналина и серотонина кокаин и избирательный блокатор обратного захвата серотонина флуоксетин оказывают значительно меньшее действие и гистаминчувствительную аденилатциклазу, чем антидепрессивные препараты [Kanof P., Greengard P., 1978].

То, что антидепрессанты независимо от того, являются они или не являются блокаторами транспорта катехоламинов или серотонина, оказывают  $H_1$ -гистаминблокирующее действие, определило попытку связать с этим действием антидепрессивный эффект [Kanof P., Greengard P., 1978].

Однако предположение, что блокада антидепрессантами гистаминчувствительной аденилатциклазы может через уменьшение уровня цАМФ в постсинаптических нейронах определенных отделов мозга коры и лимбической системы привести к изменению рецепторной чувствительности и к развитию антидепрессивного эффекта, пока не подтверждено.

Имеющиеся данные показывают, таким образом, что вопрос о механизме действия антидепрессантов является весьма сложным и недостаточно разрешенным. Вряд ли можно полагать, что все антидепрессанты имеют единый механизм действия. Несомненно, что действие современных антидепрессантов связано в той или иной степени с влиянием на нейромедиаторные процессы мозга. Однако по влиянию на разные звенья этих процессов различные группы антидепрессантов и отдельные препараты различаются между собой. В действии одних препаратов («типичных» ингибиторов МАО) наиболее существенную роль играет влияние на ферментные системы, регулирующие течение медиаторных процессов. В действии других препаратов («типичных» трициклических антидепрессантов) преобладает тормозящее влияние на обратный нейрональный захват нейромедиаторов. Некоторые новые («атипичные») антидепрессанты специфически влияют на чувствительность пре- и постсинаптических рецепторов, на высвобождение медиаторов из пресинаптических нервных окончаний и их взаимодействие с постсинаптическими



мембранами. Не исключено непосредственное мембранотропное действие антидепрессантов и их влияние на специфические «места связывания» в мембранах. Как правило, действие любого антидепрессанта не является строго избирательным и включает влияние на разные звенья нейромедиаторных и других процессов мозга. На уровне постсинаптических эффекторных клеток действие антидепрессантов распространяется на систему «вторичного передатчика» и далее на активность протеинкиназы, на синтез белков и макроэргов, на ионные токи и другие процессы, участвующие в осуществлении соответствующих физиологических эффектов. Установлено, что синтез ядерной РНК связан с обменом норадреналина, что ингибиторы биосинтеза этого нейромедиатора уменьшают синтез ядерной РНК в структурах головного мозга [Бару А. М., Краева В. С., 1975; Кометяни П. А., 1975]. На основании изучения нейрорепрессивных препаратов был сделан вывод о том, что важным звеном в механизме их действия является влияние на синтез белка в структурах мозга, реализуемое, на уровне образования РНК [Майзелс М. Я., 1975]. Этот механизм действия является, вероятно, также существенным для антидепрессантов.

Механизм действия антидепрессантов — сложный, многокомпонентный процесс, включающий влияние не только на отдельные звенья синаптической передачи нервного возбуждения, но и на нейрохимические и нейрофизиологические процессы мозга в целом. Дальнейшие исследования должны полнее раскрыть влияние антидепрессантов на сложную интегративную деятельность мозга.

Несмотря, однако, на неполноту современных знаний о механизмах действия антидепрессантов, накопленные к настоящему времени факты о влиянии этих препаратов на синаптическую передачу и другие звенья нейрохимических процессов мозга имеют весьма важное теоретическое и практическое значение. В сопоставлении с современными знаниями о нейрохимических аспектах патогенеза депрессий эти факты способствуют пониманию того, на каком уровне и каким образом может, хотя бы в определенной мере, осуществляться их психотропное действие. Влияние антидепрессантов на определенные звенья нейрохимических процессов мозга свидетельствует о том, что их лечебный эффект при депрессиях следует рассматривать не как симптоматический, а как результат вмешательства в нейрохимические звенья патогенеза. Данные о влиянии антидепрессантов разных групп на разные звенья медиаторных и нейромодуляторных процессов имеют также важное значение для направленного поиска новых антидепрессивных препаратов.

Откры  
вращени  
раскрыт  
ных и др  
средств ф  
Так, с  
его метаб  
передачи  
лечения э  
ные анти  
ния нер  
ральных  
низма спо  
ствующих  
возможно  
открытия  
роли дофа  
амидных  
нергически  
рогенных  
бронхиаль  
ствующие  
лучили в с  
Успехи  
явление из  
мулировали  
ханизмов в  
В начал  
нарушений  
[Osmund H  
трансмемб  
амин и друг  
метилирован  
гофф А., 19



### III

## Нейрохимические аспекты патогенеза депрессий

---

Открытие нейромедиаторов, изучение их биохимических превращений и физиологической роли сыграли большую роль в раскрытии нейрохимических механизмов патогенеза ряда первичных и других заболеваний и в создании новых, специфических средств фармакотерапии.

Так, открытие медиаторной роли ацетилхолина и изучение его метаболизма показали значение нарушений холинергической передачи нервного возбуждения в патогенезе миастении; для лечения этого заболевания стали применять специально созданные антихолинэстеразные препараты, корригирующие нарушения нервно-мышечной проводимости. Выяснение роли центральных холинергических механизмов в патогенезе паркинсонизма способствовало получению специальных центральнодействующих холинолитических препаратов. Принципиально новые возможности фармакотерапии паркинсонизма появились после открытия нейромедиаторного действия дофамина и выяснения роли дофаминергических механизмов в патогенезе экстрапирамидных нарушений. Данные, полученные при изучении адренергических процессов, способствовали выяснению значения нейрогенных механизмов в патогенезе гипертонической болезни, бронхиальной астмы и других заболеваний. Избирательно действующие адренергические и антиадренергические средства получили в связи с этим широкое применение в медицине.

Успехи в изучении нейромедиаторных процессов мозга и появление избирательно действующих психотропных средств стимулировали интерес к исследованию роли нейрохимических механизмов в патогенезе психических заболеваний.

В начале 50-х годов было высказано предположение о роли нарушений биосинтеза катехоламинов в патогенезе шизофрении [Osmond H., Smythies J., 1952]. Была выдвинута гипотеза трансметилирования, согласно которой 3,4-диметоксифенилэтиламин и другие продукты, образующиеся в мозге при нарушении метилирования дофамина, являются «шизотоксинами» [Фридгофф А., 1967]. Как потенциальные биогенные «шизотоксины»



рассматривались также метилированные триптамины (N,N-диметилтриптамин, 5-метокси-N,N-диметилтриптамин и др.).

В 1960 г. впервые было высказано предположение о возможной роли катехоламиновых и серотониновых систем мозга в патогенезе депрессий [Rosenblatt S. et al., 1960].

Изучение значения нейромедиаторных процессов в патогенезе депрессий представляет большой интерес. Вопрос является, однако, весьма сложным. Следует подчеркнуть, что изменения деятельности центральной нервной системы, имеющие место при разных психических заболеваниях, в том числе при депрессиях, нельзя свести лишь к нарушению нейрохимических процессов мозга, тем более к изменениям в функционировании отдельных нейромедиаторных систем. Необходимо также учитывать гетерогенность депрессий, связанную, очевидно, с различиями в их патогенетических механизмах.

Тем не менее в ходе изучения этого вопроса был накоплен ряд данных, позволивших предложить несколько гипотез, пытающихся объяснить патогенез депрессий с нейрохимических позиций. Основными являются катехоламиновая (норадреналиновая и дофаминовая), фенилэтиламинавая и индолиламинавая гипотезы [Анохина И. П., 1975; Анохина И. П., Гамалея Н. Б., 1980; Michalewski H. et al., 1980]. Эти гипотезы выделяют преимущественную функциональную недостаточность при депрессиях какой-нибудь одной моноаминной (нейромедиаторной) системы, хотя они не исключают сопряженных изменений в активности других моноаминных систем мозга.

Согласно катехоламиновой гипотезе аффективных расстройств [Schildkraut J., 1965] при депрессии (особенно эндогенной), преимущественно уменьшается активность адренергических систем мозга, что может быть связано со снижением содержания норадреналина в некоторых областях мозга или с изменением соотношения свободной, активной и резервированной, неактивной его фракцией, или уменьшением возбудимости адренергических рецепторов. J. Schildkraut писал: «Некоторые, если не все, депрессии связаны с абсолютным или относительным дефицитом катехоламинов, особенно норадреналина в функционально важных адренергических рецепторных участках мозга. Повышенное настроение, напротив, может быть связано с избытком таких аминов...». Автор не считает, что изменения метаболизма катехоламинов единственно ответственны за разнообразие клинических и биологических явлений, имеющих место при аффективных расстройствах. Он рассматривает эту гипотезу как «упрощение весьма сложного биологического состояния» и указывает, что необходимо учитывать и другие биохимические отклонения (изменения обмена индолилалкиламинов и других нейромедиаторов), а также физиологические и психологические факторы [Schildkraut J., 1973, 1976].

Несмотря на ее упрощенность, эта гипотеза сыграла и продолжает играть важную роль в изучении нейрохимии аффек-



тивных расстройств, так же как и механизмов действия антидепрессантов разных групп.

Экспериментальные и клинические нейрохимические исследования свидетельствуют, что при разных видах депрессий наблюдаются изменения в обмене катехоламинов.

Обнаружено, что выделение с мочой основного продукта метаболизма в мозге норадреналина (МОФГ — 3-метокси-4-оксифенилгликоля) у больных с маниакально-депрессивным синдромом (биполярная депрессия) уменьшено в стадии депрессии и повышено в гипоманиакальном состоянии. В связи с разнородностью депрессий могут иметь место колебания в обмене катехоламинов, и не у всех больных одинаково уменьшено выделение МОФГ. Различия в экскреции этого метаболита расцениваются поэтому как возможный показатель дифференциальной диагностики разного типа депрессий [Schildkraut J., 1973]. Повышение содержания в спинномозговой жидкости (СМЖ) или экскреции с мочой норадреналина, дофамина и их метаболитов (в первую очередь гомованилиновой кислоты — ГВК как основного конечного продукта метаболизма дофамина в мозге) у депрессивных больных с выраженным аффективным напряжением, беспокойством, повышенной двигательной активностью отмечали Дмитриева Т. Б. (1980), Н. Praag, J. Korf (1975), Sweeney D., Maas J. (1980); в то же время у больных с явлениями двигательной и психической заторможенности наблюдалось снижение содержания катехоламинов, главным образом дофамина и ГВК в СМЖ и моче.

При выздоровлении больных с первичным депрессивным заболеванием (наблюдения в течение 10 мес) содержание МОФГ в моче значительно повышалось, в то время как у больных с возвратными депрессивными эпизодами оно не изменялось [Pickar D. et al., 1978].

У больных в маниакальной фазе маниакально-депрессивного психоза выделение с мочой норадреналина, L-дофа и их метаболитов повышалось. D. Mighry и соавт. (1971) отмечали повышение в 20 раз уровня ГВК и СМЖ у больных при развитии маниакального состояния после приема ими больших доз L-дофа (6—8 г/сут).

Таким образом, по имеющимся данным для собственно депрессивного состояния (без сопутствующих явлений тревоги, беспокойства, страха, напряжения) характерно уменьшение экскреции метаболитов норадреналина и дофамина, что может быть отражением недостаточности функциональной активности катехоламиновой системы. Для маниакального состояния, напротив, характерно увеличение экскреции метаболитов, что может свидетельствовать об избыточной активности катехоламиновой системы.

Подтверждением значения недостаточности норадренергической системы при некоторых формах депрессий служит также терапевтическая антидепрессивная эффективность ряда препа-



ратов, усиливающих норадренергическую передачу нервного возбуждения. У депрессивных больных с низкой экскрецией МОФГ хороший лечебный эффект оказывают имипрамин, дезметилимипрамин и другие трициклические антидепрессанты, блокирующие обратный захват норадреналина пресинаптическими окончаниями. J. Maas (1975) отметил увеличение выделения МОФГ у больных, у которых наблюдался хороший эффект от применения имипрамина. Больные с высоким и/или нормальным содержанием катехоламинов и их метаболитов лучше реагируют на лечение амитриптилином [Sacchetti E. et al., 1976; Maas J., 1975].

Повышение активности адренергических систем является также одним из механизмов действия антидепрессантов-ингибиторов МАО.

Косвенным доказательством значения «норадренергической недостаточности» в патогенезе депрессий может служить эффективность пиридоксина у больных с инволюционными депрессиями. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), участвует в синтезе катехоламинов в качестве кофактора дофадекарбоксилазы. При введении больным пиридоксина (внутримышечно по 200 мг/сут в виде 5% раствора в течение 1 нед) наблюдался антидепрессивный эффект. Увеличивалось выделение норадреналина с мочой. В случаях, когда улучшения не наступало (осложненная депрессия), экскреция норадреналина не увеличивалась [Букреев В. И., 1978]. Следует учитывать, что пиридоксин участвует также в образовании из триптофана серотонина. Кроме того, он играет важную роль в азотистом обмене в нервной ткани.

В доказательство значения «адренергического дефицита» в патогенезе депрессий приводят также данные об антидепрессивной активности у некоторых больных β-адреностимулирующего препарата — салбутамола [Lecrubier Y. et al., 1981].

Ряд авторов, основываясь на клиническом симптомокомплексе депрессии на изменении дофаминового метаболизма и лечебной эффективности средств, избирательно воздействующих на дофаминовые системы, выделяет патогенетическую группу депрессивных больных — с доминирующей недостаточностью дофаминовой системы. J. Korf., H. Praag (1971), H. Praag (1974) установили, что кругооборот дофамина у больных депрессией может быть замедлен, особенно когда в клинической картине преобладают заторможенность и апатия. У этих больных уменьшено содержание ГВК в СМЖ, и они хорошо реагируют на лечение номифензином — препаратом, оказывающим избирательное активирующее действие на центральные дофаминергические системы.

Отмечена также [Agnoli A. et al., 1977] эффективность номифензина и других активаторов дофаминовой системы — бромокриптина (производное алкалоида спорыньи) и S-аденил-метионина (эндогенный фактор, участвующий в большинстве ре-



акций трансметилирования в организме) при депрессии с заторможенностью. При этом бромокриптин и S-аденил-метионин вызывали примерно равное увеличение содержания в СМЖ болюфензина в большей степени увеличивал содержание ГВК. У психически больных с повышенной двигательной активностью обнаружено увеличение содержания ГВК в СМЖ [Praag H., Korf J., 1975].

В экспериментальных исследованиях [Randrup A., Braestrup C., 1977] на препаратах синапсом мозга крыс все наиболее известные в настоящее время антидепрессивные препараты тормозят обратный захват дофамина, хотя в меньшей степени, чем захват норадреналина и серотонина. В опытах на целом мозге крыс [Friedman E. et al., 1977] большинство антидепрессивных препаратов в относительно больших концентрациях блокирует захват [ $^3\text{H}$ ]-дофамина в нервных окончаниях.

Таким образом, причастность изменений дофаминергических механизмов к аффективной патологии подтверждается биохимическими исследованиями, свидетельствующими о замедлении кругооборота дофамина, уменьшении ГВК в СМЖ депрессивных больных с заторможенностью, и лечебной эффективностью антидепрессантов, избирательно воздействующих на дофаминовые структуры.

Функциональный дефицит катехоламинов мозга при депрессии пытались восполнить введением L-дофа (предшественник дофамина и норадреналина), легко проникающего через ГЭБ, одного или в комбинации с ингибиторами периферической декарбоксилазы (для того, чтобы устранить нежелательные периферические эффекты L-дофа и усилить его центральное действие).

В экспериментальных условиях введение L-дофа intactным животным обычно не вызывает увеличения норадреналина в мозге, но когда содержание катехоламинов мозга понижено, L-дофа увеличивает концентрацию норадреналина и в большей степени дофамина [Everett G., Borcharding J., 1970].

Использование L-дофа для лечения депрессивных больных дало противоречивые результаты. Относительно малые дозы (275—1200 мг) были неэффективны [Klerman G. et al., 1963] при больших же дозах (2—7 г) уменьшалась заторможенность у больных с заторможенной депрессией и усиливалось беспокойство и возбуждение у больных с тревожной депрессией. В ряде случаев при больших дозах L-дофа (6—8 г) отмечался переход депрессии в манию с резким увеличением экскреции основного метаболита дофамина — ГВК [Murphy D., 1971]. Эти данные подтверждают представление о дефиците дофамина в мозге при заторможенной депрессии.

По данным F. Goodwin и соавт. (1971), улучшение депрессивного состояния от приема L-дофа наблюдается лишь у 20%, а умеренное улучшение — у 40%; у части больных последующее



применение трициклических антидепрессантов дает более быстрый лечебный эффект.

Применение L-дофа сопровождалось большим числом побочных эффектов: слабость, раздражительность, вялость, напряжение мышц, повышение артериального давления и т. д. Эти явления усиливались при применении L-дофа вместе с ингибиторами МАО. При комбинации L-дофа с ингибиторами периферической декарбоксилазы, препятствующими метаболическому превращению L-дофа в дофамин и норадреналин в периферических тканях, отмечали усиление лечебного действия и уменьшение побочных эффектов [Goodwin F. et al., 1970].

Имеются также указания на терапевтическую эффективность при лечении депрессий физиологического предшественника катехоламинов — тирозина. Эти данные могут служить дополнительным подтверждением роли катехоламинергических систем в патогенезе депрессивных состояний.

Более выраженный лечебный эффект отмечен при клиническом использовании аминокислоты — фенилаланина. Назначение DL- или D-фенилаланина приводило к улучшению состояния у 60—70% больных депрессией [Fischer E. et al., 1975]. Н. Векманн и соавт. (1979) сравнивали действие DL-фенилаланина (150—200 мг в день) с действием имипрамина (в той же дозе) у больных депрессией и отметили равный лечебный эффект.

Фенилаланин может рассматриваться как предшественник тирозина, а следовательно, и катехоламинов. Однако он является также предшественником другого биогенного амина — фенилэтиламина (см. с. 80).

В последние годы выдвинуто предположение, что уменьшение содержания в мозге фенилэтиламина может играть роль в патогенезе депрессий. В пользу этой гипотезы Н. Sabelli и соавт. (1978) приводят ряд доказательств: 1) фенилэтиламин (ФЭА) является биогенным амином, обнаруживающим активирующее (фенаминоподобное) действие на поведение, тогда как катехоламины вызывают депрессивные эффекты; 2) выделение с мочой ФЭА уменьшено у больных эндогенной депрессией [Fisher E. et al., 1968], острой психической депрессией и при многих хронических невротических депрессиях; при вторичной депрессии (шизофрения и ситуационные депрессии) экскреция ФЭА не изменена или повышена: у маниакальных больных кругооборот ФЭА увеличен; 3) у предшественника ФЭА — фенилаланина отмечается отчетливое антидепрессивное действие (хотя неизвестно декарбоксилируется ли он при этом до ФЭА), а у аминокислотных предшественников катехоламинов и серотонина антидепрессивный эффект недостаточно выражен; 4) выделение ФЭА с мочой у человека, так же как содержание и кругооборот ФЭА в мозге животных уменьшаются при введении резерпина [Fisher E. et al., 1972] и увеличиваются при введении фенамина, имипрамина, ингибиторов МАО. Под влиянием имипра-



аминоподобных соединений концентрация ФЭА в мозге у экспериментальных животных увеличивается в значительно большей степени (в 4 раза), чем других нейромедиаторов.

Вопрос о функциональной роли ФЭА в центральной нервной системе и его значении в патогенезе депрессий остается недостаточно разрешенным. Н. Sabelli и соавт. (1978) отводят ему роль «котрансмиттера» норадреналина, нейромодулятора, модифицирующего действия катехоламинов.

Другие гипотезы патогенеза депрессий связывают развитие этой патологии с недостаточностью центральных индолилалкиламинных и в первую очередь серотонинергических механизмов [Larín I., Oхenkrug G., 1969; Corran A., 1972; Shaw D. et al., 1977].

Подтверждением гипотезы о роли серотонина в патогенезе депрессии являются в первую очередь данные о том, что у больных депрессией уменьшено выделение основного метаболита серотонина — 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК). Н. Праг и соавт. (1973) обнаружили у больных депрессией значительное снижение содержания в СМЖ метаболита серотонина — 5-ОИУК и основного метаболита дофамина — ГВК. Эти данные позволили выделить биохимические типы униполярной (эндогенной) депрессии с центральной серотониновой и/или дофаминовой гипоактивностью [Praag H., 1974].

Скорость образования серотонина в мозге в значительной степени зависит от наличия в организме триптофана. Результаты исследования содержания триптофана в плазме больных депрессией противоречивы. Одни авторы [Riley G., Shaw D., 1976] не выявили изменений концентрации свободного и общего триптофана в плазме больных депрессией, другие — отмечали уменьшение свободного триптофана [Corran A. et al., 1973] или относительное уменьшение общего триптофана по отношению к конкурирующим аминокислотам у больных с униполярной заторможенной и биполярной депрессией. Общим для этих больных было уменьшение 5-ОИУК в СМЖ. Было также установлено, что содержание триптофана и тирозина в жидкости из желудочков мозга больных депрессией (пробы взяты во время операции) с явлениями тяжелой заторможенности было снижено, а у больных с возбуждением и тревогой (с наличием депрессии или без нее) повышено. Таким образом, биохимически определяется группа больных депрессией с низким уровнем 5-ОИУК в СМЖ и L-триптофана в СМЖ и плазме крови, т. е. с уменьшенной центральной индолиламиновой активностью. Таких больных представлялось целесообразным лечить введением предшественников серотонина — триптофаном и 5-окситриптофаном. Данные, полученные при применении этих веществ, оказались, однако, противоречивыми.

В ряде сообщений триптофан оценивается как эффективное антидепрессивное средство, не уступающее по силе действия имипрамину или амитриптилину и электросудорожной те-



рапии [Corpen A. et al., 1967; Broadhurst A., 1970], а при комбинациях с ингибиторами МАО как эффективное даже в случаях резистентной депрессии [Corpen A. et al., 1963; Pare C., 1963]. В других работах [Murphy D. et al., 1974] отмечается лишь незначительный лечебный эффект.

Анализируя положительные и отрицательные результаты лечения депрессивных больных триптофаном и 5-окситриптофаном, J. Mendels, J. Stinett (1975), G. D'Elia и соавт. (1978) не ставят под сомнение нарушение моноаминной функции при депрессии, а недостаточную эффективность лечения они объясняют несколькими причинами: нарушением синтеза серотонина, иным распределением в мозге введенного 5-окситриптофана по сравнению с физиологическим распределением; нарушением рецепторной активности, при котором нет достаточной стимуляции постсинаптической мембраны: конкуренцией 5-окситриптофана с другими аминокислотами, а также тем, что наряду с серотином из L-триптофана образуется ряд индольных соединений, часть из которых может противодействовать активности серотонина. В частности, при введении триптофана в дневное время, когда наиболее активна триптофанпирролаза печени, может усиливаться синтез кинуренинов: кинуренина, 3-окскинуренина и др. Эти вещества снижают содержание серотонина в мозге крыс, уменьшая поглощение триптофана мозговой тканью.

Измерение концентрации кинуренинов в плазме больных депрессией не обнаружило различий по сравнению со здоровыми людьми [Лапин И. П., 1976; Möller S. et al., 1976; Wood K. et al., 1978]. Однако при нагрузке триптофаном у больных депрессией женщины кинуренина выделяется значительно больше, чем у здоровых.

Наиболее универсальной причиной повышения экскреции кинуренинов, согласно И. П. Лапину (1976), является активация триптофанпирролазы печени вследствие гормональной индукции этого фермента глюкокортикоидами при состоянии стресса. В этой связи состояния напряжения, страха, тревоги, требуют особого внимания при исследовании кинуренинов в клинике. По-видимому, экскреция кинуренинов может коррелировать больше с тяжестью этих состояний, чем с той или иной нозологической формой заболевания. М. Самсонова и И. Лапин [Samsonova M., Lapin I., 1973] выявили, что трициклические антидепрессанты тормозят активность триптофанпирролазы, что предотвращает «утечку» триптофана на кинурениновый путь и усиливает синтез серотонина. По данным К. Wood и соавт. (1978), антидепрессанты (миансерин) и литий, наоборот, значительно повышают содержание кинуренинов в плазме больных депрессией. Возможно, что вмешательство этих антидепрессантов в механизмы, регулирующие функциональную активность серотонинергической системы происходит опосредованно, через изменение пирролазного пути инактивации серотонина, тогда эти данные могут свидетельствовать о важной регулирую-



шей роли кинуренинов в серотонинергических путях в центральной нервной системе [Wood K. et al., 1978].

Таким образом, существует группа больных депрессией с низким уровнем 5-ОИУК в СМЖ, что, возможно, отражает уменьшение кругооборота серотонина [Corpen A. et al., 1972; Praag H. et al., 1973; Asberg M. et al., 1976]. Такие больные хорошо реагируют на лечение антидепрессивными средствами, усиливающими серотонинергическую передачу — хлоримипрамин, цимелидином, амитриптилином [Corpen A. et al., 1979]. Определенной зависимости между уровнем 5-ОИУК в жидкостях организма больных и выраженностью депрессии, однако, нет.

Существуют данные, которые противоречат теории дефицита серотонина при депрессии. Так, уменьшение 5-ОИУК в СМЖ обнаружено также у больных с маниакальным состоянием, а накопление 5-ОИУК в СМЖ (в тесте с применением пробенецида) оказалось сниженным как у больных депрессией, так и у больных с маниакальным состоянием [Sjöstrom R., Roos B., 1972]. Метаболизм серотонина в мозге у больных депрессией снижался в еще большей степени в период клинического улучшения при лечении антидепрессантами [Bowers M., Lumbag C., 1974].

Для понимания роли серотонинергических механизмов в патогенезе депрессий имеют также значение экспериментальные данные [Fuxe K. et al., 1977], показывающие, что амитриптилин оказывает блокирующее действие на постсинаптические серотониновые рецепторы ствола мозга. Лечебная эффективность амитриптилина предполагает в таком случае, что депрессия у больных может быть вызвана гиперактивностью серотонинергической системы.

Таким образом, в отличие от первоначального представления о дефиците индолилалкиламинов при депрессии возникли противоположные предположения об избытке функциональной серотониновой активности и о гиперчувствительности постсинаптических серотониновых рецепторов при некоторых депрессивных состояниях.

Увеличение функциональной серотониновой активности может объяснить симптомы анорексии (серотонинвысвобождающие средства уменьшают потребление пищи), гиперсомнии (серотониновые нейроны играют важную роль в поддержании медленноволнового сна), уменьшении сексуальной активности (серотониновые системы у животных тормозят сексуальную активность), которые иногда наблюдают у больных с депрессивными состояниями.

Исходя из представления о гиперактивности серотониновых рецепторов у больных униполярной депрессией, D. Shaw и соавт. (1977) объясняют терапевтический эффект антидепрессантов уменьшением чувствительности серотониновых рецепторов, которая достигается или их блокадой, или развитием тахифи-



лаксии к серотонину, или увеличением норадренергической активности, нейтрализующей серотонинергическую гиперактивность.

Представления о возможной роли гиперчувствительности рецепторов в патогенезе депрессии получили широкое развитие в связи с открытием «атипичных» антидепрессантов (иприндол, миансерин, тразодон и др.), отличающихся по механизму действия от ингибиторов МАО и «типичных» трициклических антидепрессивных препаратов.

При изучении механизмов действия «атипичных» антидепрессантов обращено внимание на особенности их влияния на пре- и постсинаптические моноаминергические рецепторы.

В последние годы ряд авторов высказали предположение, что ведущим нейромедиаторным фактором в патогенезе депрессий является гиперчувствительность постсинаптических норадренергических рецепторов [Segal D. et al., 1974; Sulser F. et al., 1978].

Гипотеза постсинаптической рецепторной гиперчувствительности основана на наблюдениях, что психотропные вещества, усиливающие (резерпин и др.) или уменьшающие (имипрамино-подобные антидепрессанты, ипринодол, ингибиторы МАО, так же как и электросудорожная терапия) депрессию, оказывают противоположное действие на чувствительность лимбических норадренергических рецепторов, связанных с аденилатцикласной системой, т. е. на постсинаптические рецепторы. Это в основном  $\beta$ -адренергические рецепторы (хотя допускается возможность существования в лимбической системе переднего мозга норадренергических рецепторов, не относящихся к  $\beta$ -рецепторам).

Было показано [Sulser F. et al., 1978; Wolfe B. et al., 1978; Maggi A. et al., 1980], что вещества, вызывающие депрессию (резерпин и др.), повышают функциональную активность норадренергических рецепторов, связанных с аденилатцикласной системой, что сопровождается увеличением плотности  $\beta$ -адренергических рецепторов, т. е. увеличением числа участков связывания [Sprogn J. et al., 1976]. Напротив, антидепрессанты дезипрамин — сильный блокатор обратного нейронального захвата норадреналина, и ипринодол, не обладающий этим действием, при длительном введении животным уменьшают чувствительность системы цАМФ, стимулируемой норадреналином [Vetula-ni J. et al., 1976; Sulser F. et al., 1978]. При этом уменьшается плотность  $\beta$ -адренергических рецепторов [Bergström D., Kellag H., 1979]. Сходное действие на цАМФ оказывают ингибиторы МАО и электросудорожная терапия [Sulser F. et al., 1978].

Противоположные изменения в системе цАМФ, вызываемые депрессивными и антидепрессивными веществами, подтверждают [Sulser F. et al., 1978] участие постсинаптической рецепторной гиперчувствительности в патогенезе аффективных заболе-



ваний. С позиции этой гипотезы низкий уровень катехоламиновых метаболитов в СМЖ больных эндогенной депрессией расценивается как следствие опосредуемого рецептором компенсаторного уменьшения синтеза катехоламинов. Клинические биохимические данные о некотором увеличении содержания МОФГ в СМЖ больных депрессией, хорошо реагирующих на лечение трициклическими антидепрессантами, и значительное дальнейшее уменьшение уровня МОФГ у больных, не реагирующих на такое лечение [Maas J., 1975], также согласуется с этой гипотезой.

В условиях эксперимента длительное введение антидепрессантов вызывало изменение активности цАМФ в срезах коры [Wolfe B. et al., 1978], гиппокампа и мозжечка мозга крыс [Maggi A. et al., 1980].

Гипотеза о патологическом изменении рецепторной чувствительности при аффективных заболеваниях представляет большой интерес. Она открывает новые подходы к пониманию молекулярных механизмов депрессий и механизмов действия антидепрессантов разных групп. Основана она, однако, главным образом на опытах со срезами мозга. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой гипотезы.

В последнее время стали уделять внимание роли в патогенезе депрессий взаимодействия центральных норадренергических и холинергических систем.

Согласно холин-адренергической гипотезе [Janowsky D. et al., 1972], при депрессии нарушается баланс между центральной холинергической и адренергической активностью с преобладанием холинергических механизмов по сравнению с адренергическими; при мании имеются обратные соотношения. Эта гипотеза частично основана на наблюдениях, что центрально действующий ингибитор холинэстеразы — физостигмин усиливает депрессию у больных с аффективными расстройствами и уменьшает маниакальные явления. Кроме того, холин — предшественник ацетилхолина может вызвать явления депрессии. D. Janowsky и соавт. (1972) считают, что у больных с депрессивными расстройствами может иметь место гиперактивность холинергической системы и гиперчувствительность холинорецепторов. В связи с этим авторы полагают, что наиболее эффективными при лечении депрессий должны быть антидепрессанты с адреноантихолинергическими свойствами, в то время как вещества с холиномиметическими и антиадренергическими свойствами могут вызывать депрессию.

Клинические результаты не подтверждают, однако, значения антихолинергической активности для эффективности антидепрессантов. Значительной антихолинергической активностью обладают лишь отдельные антидепрессанты (амитриптилин, доксепин, фторацизин). В работах S. Snyder, H. Yamamura (1977), Golds P. и соавт. (1980) не было обнаружено корреляции между лечебным действием разных антидепрессантов и их



способностью вступать в связь с центральными мускариновыми рецепторами. Кроме того, среди клинически эффективных антидепрессантов имеются препараты, лишенные холинолитической активности (виллоксазин, миансерин, тразодон, пиразидол и др.). По-видимому, антихолинергические свойства антидепрессантов больше коррелируют с выраженностью побочных атропиноподобных эффектов, чем с антидепрессивной активностью [Golds P. et al., 1980].

Ряд авторов обсуждают вопрос о роли в патогенезе депрессии изменение активности ферментных систем (МАО и КОМТ), участвующих в метаболизме моноаминов.

Состояние моноаминоксидазной системы при разных аффективных расстройствах исследовалось многими авторами. Полученные данные противоречивы. Одни авторы выявили, что активность МАО в тромбоцитах у больных униполярной [Nies A. et al., 1974] и биполярной [Belmaker R. et al., 1976] депрессией увеличена, другие — что у больных биполярной депрессией активность МАО уменьшена [Murphy D., Weise P., 1972] и, наконец, что нет различий в активности МАО у больных эндогенной уни- и биполярной, невротической депрессией и у здоровых людей [Mattson B. et al., 1974; Coper H. et al., 1979].

Увеличение активности МАО в мозге, тромбоцитах и плазме человека отмечено при старении; при этом обнаружено уменьшение содержания норадреналина и увеличение уровня серотонина в заднем мозге. Повышение уровня 5-ОИУК и ГВК в СМЖ пожилых людей, отмеченное M. Bowers, T. Gerbohe (1968), также может быть следствием увеличения активности МАО с возрастом. До сих пор нет данных, которые указывали бы на увеличение активности МАО в мозге больных депрессией.

Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) играет регулируемую роль в поддержании концентрации катехоламинов. Отмечено, что при увеличении концентрации аминов после торможения МАО их содержание нормализуется быстрее, чем восстанавливается активностью МАО. Это происходит за счет возрастания ферментной активности КОМТ.

Отмечено как снижение активности, так и отсутствие различий в активности эритроцитарной КОМТ у больных депрессией и здоровых женщин [Cohn S. et al., 1970]. Прямой связи изменений активности КОМТ с депрессивными состояниями не установлено. При некоторых формах депрессий снижение активности КОМТ может быть вызвано уменьшением реактивности катехоламиновых рецепторов, с которыми КОМТ тесно связана [Cohn S. et al., 1970].

Определенная роль отводится в нейрохимическом механизме патогенеза депрессий гормональным факторам. N. Matussek (1978) связывает возможные патологические изменения чувствительности рецепторов с изменениями функционального состояния системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники и/или системы гормона роста при депрессиях. У некоторых больных



депрессией действительно отмечаются специфические нарушения функций гипоталамуса и гипофиза. Согласно работам E. Sachar и соавт. (1973, 1976), J. Mendels и соавт. (1974), Philipp M. и соавт. (1979) у больных униполярной депрессией встречаются по крайней мере два типа нейроэндокринных нарушений: увеличение секреции АКТГ, когда уровень кортизола в плазме больных повышен, и уменьшение высвобождения гормона роста в ответ на гипогликемию.

Более отчетливо функциональные нарушения в системе АКТГ — кортизол проявляются при дексаметазоновой нагрузке. В норме секреция кортизола подавляется после введения дексаметазона. Однако у больных депрессией она остается увеличенной и после применения дексаметазона, но понижается после их выздоровления. Реакция на введение дексаметазона оказалась различной также у больных эндогенной и невротической депрессиями.

Нарушения в системе гормона роста обнаружены при введении больным фенамина: при эндогенной депрессии выделение гормона роста уменьшалось, в то время как у больных невротической депрессией и здоровых людей оно увеличивалось [Matussek N., 1978].

У женщин, больных депрессией, после менопаузы уменьшается содержание в сыворотке лютеинизирующего гормона. Как следствие этого уменьшается образование эстрогенов, недостаток которых может лежать в основе ряда депрессивных симптомов у женщин в постменструальном и климактерическом периодах. Эстрогены улучшают психическое состояние и повышают настроение у женщин с тяжелой депрессией. G. Groom (1977), анализируя данные о содержании гормонов в плазме крови у больных депрессией (более 2000 наблюдений) до и после различного лечения приходит к выводу, что содержание пролактина у больных и здоровых людей практически одинаково. Лечение антидепрессантами (кломипрамин, поверил, ингибиторы МАО) [Halbreich U. et al., 1978; Smythe G., 1979] вызывают лишь небольшое преходящее увеличение уровня пролактина по сравнению с исходным. Имеются, однако, данные и о повышении содержания пролактина у больных депрессией при лечении ингибиторами МАО [Slater S. et al., 1977].

Антидепрессивная терапия не сказалась также на уровне лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, тиреотропного гормонов, гормона роста, кортизола, эстрадиола, тестостерона у больных депрессией тяжелой формы. Вместе с тем у здоровых добровольцев кломипрамин изменял содержание в плазме пролактина, гормона роста и кортизола [Lacey J. et al., 1977]. Содержание тироксина в плазме больных депрессией заметно менялось при лечении кломипрамином: высокий уровень снижался, а низкий повышался. J. Goldberg (1977) объясняет это нормализацией функции щитовидной железы, наступающей при выздоровлении.



Нейроэндокринные нарушения у больных депрессией связывают также с уменьшением норадренергической активности в гипоталамусе [Sachar E., 1976]. В этом образовании представлен тормозной норадренергический механизм, контролирующий секрецию АКТГ и активирующий норадренергический механизм, контролирующий секрецию гормона роста и лютеинизирующего гормона. К. Фухе и соавт. (1977), ссылаясь на данные S. Möller (1976) о тормозной роли серотонина в стимулированном глутаматом высвобождении гормона роста, а также на данные U. Scaragnini (1972) о том, что некоторые серотониновые пути к теле- и диэнцефалону могут тормозить секрецию АКТГ, а другие могут облегчить эпизодическую секрецию гормона роста, относят нейроэндокринные нарушения при депрессии к проявлениям гиперактивности серотониновой системы. Вместе с тем следует учитывать и обратное влияние изменений гормональных функций на активность моноаминергических систем. Экспериментально установлено, что АКТГ, кортикостеронды, эстрогены и прогестины могут влиять на активность центральных норадренергических, дофаминергических и серотонинергических систем [Fuxe K. et al., 1977]. Следовательно, возможно, что нарушения в гипоталамическом контроле адреногипофизарной системы могут заметно менять нейромедиаторные процессы мозга и способствовать развитию или обострению депрессивных состояний.

В последние годы стали уделять внимание значению эндорфинов и других нейропептидов в патогенезе депрессий [Snyder S., 1978]. В пользу эндорфиновой гипотезы депрессивных состояний приводят данные о высокой плотности опиатных рецепторов и концентрации эндорфинов в лимбических и гипоталамических участках мозга, о взаимодействии эндорфинов с норадренергическими и дофаминергическими системами, об эффективности  $\beta$ -эндорфина при лечении больных депрессией [Kline N. et al., 1977]. Интересно отметить, что до появления современных психотропных препаратов в число средств, применявшихся эмпирически при лечении депрессий, входили опиаты (кодеин, настойка опия). Проведенное в последнее время [Extein I., 1981] клиническое изучение эффективности метадона (фенадона) и морфина при лечении депрессий не дало выраженных положительных результатов. Однако у больных наблюдалось значительное повышение содержания в плазме крови пролактина и снижение содержания кортизола. Эти нейроэндокринные сдвиги свидетельствуют о целесообразности дальнейшего исследования роли эндорфинов и опиатов в патогенезе и терапии депрессий.

Предполагают также, что определенную роль в патогенезе депрессий может играть уменьшение содержания в центральной нервной системе вазопрессина [Gold Ph. et al., 1978, 1981]. У больных с униполярной и биполярной депрессией отмечено уменьшение содержания в СМЖ аргининвазопрессина (по срав-

нению со здоровыми).

Заслуживают внимания также исследования, касающиеся участия метаксиприпта в образовании «главного» медиатора, однако, что он в этой системе, в осуществлении характеризуется определенной степенью мелатонин может быть медиатор, имеющий [1979].

Высказано предположение о патогенезе депрессии [Bin D., 1977]. Гипотезы привели к выводу, что стагландинов в организме, стимулируя один из эндокринных процессов, выработкой медиатора, приводят к возникновению депрессии.

Таким образом, можно предположить, что в патогенезе депрессии участвуют различные аспекты, связанные с нарушением построения нейромедиаторных систем, с нарушением основных патологических процессов, с нарушением взаимодействия фармакологических препаратов с рецепторами, с нарушением взаимодействия медиаторов с рецепторами.

Объединить все эти звенья в единую гипотезу, позволяющую рассчитывать на успех в лечении депрессивных состояний, может только дальнейшее изучение патогенеза депрессии в целом и ее роли в развитии депрессии.



нению со здоровыми людьми и больными в маниакальном состоянии).

Заслуживают внимания данные последнего времени о возможном участии в механизме депрессий мелатонина (N-ацетилметокситриптамина, см. с. 68). Ранее предполагали, что он образуется главным образом в эпифизе и играет роль «ложного» медиатора. Иммуногистологическим методом показано, однако, что он образуется и в других отделах центральной нервной системы, в том числе и в ядрах гипоталамуса, связанных с осуществлением биологических ритмов. Течение депрессий характеризуется суточными ритмами, что, как полагают, в определенной степени связано с функцией мелатонина. Считают, что мелатонин может рассматриваться как самостоятельный нейромедиатор, имеющий специфические рецепторы [Niles L. et al., 1979].

Высказано также предположение, что определенную роль в патогенезе депрессий могут играть простагландины [Hogbin D., 1977]. В качестве подтверждения простагландиновой гипотезы приводятся данные об изменении под влиянием простагландинов выделения и активности нейромедиаторов, а также о стимуляции пролактином, который рассматривается как один из эндокринных факторов патогенеза психических заболеваний, выработки простагландинов.

Таким образом, исследование нейрохимических процессов мозга привело к накоплению многочисленных данных, представляющих значительный интерес с точки зрения нейрохимических аспектов патогенеза депрессий. Однако ни одна из гипотез, построенных на основе этих данных, не может претендовать на сколько-нибудь полное объяснение патогенеза депрессивных состояний. Изменения отдельных звеньев нейрохимических процессов, которым авторы разных гипотез придают основное патогенетическое значение, следует рассматривать не изолированно, а в диалектическом единстве, так как они, несомненно, дополняют друг друга. П. К. Анохин писал о «химических констелляциях» мозга, принимающих на себя действие фармакологических веществ [Анохин П. К., 1975]. Компоненты этих «констелляций» находятся в тесном динамическом взаимодействии, и они постепенно пополняются вновь открываемыми звеньями.

Объединить имеющиеся данные в одну нейрохимическую гипотезу, полностью объясняющую патогенез депрессий, пока не представляется возможным. Вряд ли, кроме того, можно рассчитывать на то, что даже наиболее полная нейрохимическая гипотеза исчерпывающе раскроет причину возникновения депрессивных состояний. Роль нейрохимических изменений в патогенезе депрессий, так же как и других психических заболеваний, может быть правильно оценена лишь при учете их отношения к структурно-функциональной организации мозга в целом и его отдельных «ансамблей», к «кружевному перепле-



тению» внутрицентральных связей и к другим факторам, определяющим организацию интегративной деятельности мозга [Адрианов О. С., 1976]. Необходимо согласиться с М. Е. Варта-няном (1980), что редукционизм, характерный для современного уровня развития нейробиологической науки (включая психофармакологию), расчленяющий объект исследования в понимании его сложной деятельности, затрудняет создание интегративной теории психозов и что исследовательская мысль должна стремиться к целостному восприятию деятельности мозга и ее нарушений при психических заболеваниях.

Однако накопленные к настоящему времени фактические данные о сдвигах в нейрохимических процессах, имеющих место при депрессиях, хотя они и должны рассматриваться лишь как части целостного восприятия деятельности мозга, имеют весьма важное значение для понимания сущности патологического процесса и возможных механизмов воздействия на него психотропных (антидепрессивных) препаратов.

При оценке состояния вопроса о патогенезе депрессий, так же как и других психических заболеваний, весьма важно учитывать выдвинутую в последние годы Г. Н. Крыжановским концепцию о роли гиперактивных детерминантных структур в патологии нервной системы. Согласно этой концепции, гиперактивные детерминантные структуры индуцируют возникновение патологической системы, которая может начать играть роль прямого патогенного фактора, обладающего агрессивными свойствами по отношению к центральной нервной системе.

Весьма важным выводом из этой концепции является то, что «проблема борьбы с нейропатологическим синдромом — это проблема борьбы с патологической системой, поэтому патогенетическая терапия — это воздействия, направленные на ликвидацию патологической системы путем активации естественных механизмов выздоровления» (Крыжановский Г. Н., 1980).

Данные о сдвигах в нейрохимических процессах мозга, имеющих место при депрессиях, могут играть важную роль в понимании механизмов формирования патологической системы при этих заболеваниях, и они могут быть использованы (или уже используются) для «активации естественных механизмов выздоровления». Задача дальнейших исследований заключается в накоплении новых данных, которые расширили бы эти возможности.

В 195  
классифи  
депресса  
включал  
применя  
лизирующ  
неврозах.

В 196  
охранения  
препарато  
ролептики  
тидепресс

В этой  
подгруппы  
циклическ

Делени  
лось собс

паратов. I  
свойств из

чаются не  
му действ

ния имип  
ро, то это

ты получи  
ипроннази

ностью ин  
«антидепр

является,  
теризован  
ровать ак  
другие — п  
фикацией

Исслед  
здравоохране  
Медицина,



## IV

### Фармакологические свойства и фармаколого-клиническая характеристика современных антидепрессантов

#### 1. Классификация антидепрессантов

В 1957 г. Конгресс психиатров в Цюрихе принял первую классификацию психотропных препаратов. Специальных антидепрессантов тогда еще не существовало, и эта классификация включала лишь две группы: а) нейролептические средства, применяющиеся преимущественно при психозах, и б) транквилизирующие средства, применяющиеся главным образом при неврозах.

В 1966 г. научная группа Всемирной организации здравоохранения<sup>1</sup> предложила новую классификацию психотропных препаратов с их подразделением на следующие группы: а) нейролептики, б) анксиолитические — седативные средства, в) антидепрессанты, г) психостимуляторы, д) психодислептики.

В этой классификации антидепрессанты делились на две подгруппы: а) ингибиторы МАО (ипрониазид и др.) и б) трициклические антидепрессанты (имипрамин и др.).

Деление антидепрессантов на данные две подгруппы началось собственно с момента открытия этих психотропных препаратов. Почти сразу же после обнаружения антидепрессивных свойств имипрамина и ипрониазида стало ясно, что они различаются не только по химической структуре, но и по механизму действия. Поскольку характерной чертой химического строения имипрамина является трехчленное гетероциклическое ядро, то этот препарат и близкие к нему по структуре препараты получили название трициклических антидепрессантов, а ипрониазид и близкие к нему препараты, обладающие способностью ингибировать моноаминоксидазу, объединили в группу «антидепрессанты — ингибиторы МАО». Эта классификация является, таким образом, смешанной. Одни препараты охарактеризованы по биохимическому признаку (способности ингибировать активность ферментов, дезаминирующих моноамины), другие — по особенностям химической структуры. Этой классификацией не предусмотрено, что ингибиторами МАО могут

<sup>1</sup> Исследования в области психофармакологии. Всемирная организация здравоохранения. Серия технических докладов, № 371. Женева, 1967. — М.: Медицина, 1969.



быть соединения разной химической структуры, а антидепрессанты трициклического строения могут обладать антимонаминоксидазной активностью. Тем не менее эта классификация получила широкое распространение и сохранилась до последнего времени.

Известные до настоящего времени антидепрессанты — ингибиторы МАО по химическому строению делятся на ряд групп (см. табл. 3): а) производные гидразина (ипрониазид, ниаламид, изокарбоксазид, фенелзин, фенипразин и др.), б) производные пропаргиламина (паргиллин и др.), в) производные циклопропиламина (транлципромин и др.), индольные производные (пиразидол, индопан и др.).

В связи с открытием разных форм МАО ингибиторы этого фермента стали делить в последнее время на ингибиторы МАО типа А и ингибиторы МАО типа Б. Производные гидразина избирательного действия на разные типы МАО не оказывают, они тормозят одновременно активность обоих видов фермента. Избирательным ингибитором МАО типа А является пиразидол. К избирательным ингибиторам МАО типа Б относится паргиллин, однако широкого применения в качестве антидепрессанта он не имеет и используется преимущественно в качестве антигипертензивного средства.

Избирательными ингибиторами МАО типа А и МАО типа Б являются соответственно производные пропаргиламина — хлоргиллин и депренил. В качестве антидепрессантов эти препараты пока широкого применения не получили, но они используются для изучения роли разного вида МАО в патогенезе депрессий и в механизмах действия антидепрессантов разных групп.

Трициклические антидепрессанты представлены в настоящее время большим количеством соединений, различающихся как по структуре трициклического ядра, так и по боковой цепи.

По строению гетероцикла они делятся на производные дибензазепина (имипрамин, кломипрамин, тримипрамин и др.), дибензоциклогептадиена (амитриптилин, нортриптилин и др.), дибензодиазепина (дибензепин), дибензоциклогептатриена (протриптилин), дибензотиопина (досулепин) и др. По структуре боковой цепи и ее присоединению к гетероциклу они делятся в основном на две группы: алкиламиноалкиламиновые (имипрамин, кломипрамин, дезметилимипрамин, иприндол и др.) и алкиламиноалкилметановые (амитриптилин, нортриптилин, доксепин, досулепин и др.) (см. с. 17). Важно деление трициклических антидепрессантов на две группы по степени замещения атома азота в боковой цепи. Имипрамин, амитриптилин, тримипрамин и др. являются N-диметильными замещенными, т. е. третичными аминами, а дезметилимипрамин, нортриптилин, протриптилин и др. являются монометильными замещенными, т. е. вторичными аминами. Эта особенность структуры имеет важное значение для фармакологических свойств соеди-



нений, она сказывается, например, на способности соединений избирательно ингибировать обратный захват норадреналина или серотонина пресинаптическими нервными окончаниями.

Деление антидепрессантов на ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты длительное время удовлетворяло запросам психофармакологии. Однако в последние годы был получен ряд антидепрессантов, не «укладывающихся» в эти группы. Появились антидепрессанты четырехциклического строения (пиразидол, мапротилин, миансерин и др.), бициклической структуры (номифензин, кароксазон и др.) и препараты, в структуре которых нет ни трициклических, ни других конденсированных циклических систем.

В настоящее время, исходя из химической структуры новых антидепрессантов, к группе ингибиторов МАО и трициклических соединений можно добавить, таким образом, группу антидепрессантов четырехциклического строения и антидепрессантов разных химических групп.

Открытие способности трициклических антидепрессантов ингибировать обратный нейрональный захват медиаторов дало основание предложить для антидепрессантов этой группы название «антидепрессанты — ингибиторы нейронального захвата» или «ингибиторы мембранного насоса» [Spencer P., 1977] и таким образом разделить антидепрессанты на две группы по биохимическому признаку: на группу ингибиторов МАС и группу ингибиторов нейронального захвата. Эта классификация позволяет включить во вторую группу не только соединения трициклического строения, но и антидепрессанты другой химической структуры, если они тормозят обратный захват моноаминов.

Разные ингибиторы нейронального захвата могут по-разному влиять на захват различных моноаминов. Как правило, третичные амины (имипрамин, амитриптилин и др.) сильнее блокируют захват серотонина, чем норадреналина, а вторичные амины (дезметилимипрамин, нортриптилин и др.) сильнее блокируют захват норадреналина. Преимущественное действие на захват разных моноаминов в определенной степени коррелирует с особенностями лечебного действия антидепрессантов. Более сильное блокирование захвата серотонина чаще характерно для антидепрессантов, у которых тимолептическое действие сопровождается седативным эффектом, а блокирование захвата норадреналина — для антидепрессантов с сопутствующим психостимулирующим эффектом.

Классификация, разделяющая антидепрессанты на ингибиторы МАО и ингибиторы нейронального захвата, представляет большой интерес, так как она основана на нейрохимическом механизме действия антидепрессантов, но она не является совершенной. Как оказалось, целый ряд новых антидепрессантов (иприндол, миансерин, тразодон, виллоксазин и др.) не влияет на активность МАО и не оказывает существенного влияния на



нейрональный захват моноаминов. В отличие от «типичных» — трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО, эти новые антидепрессанты стали называть «атипичными» антидепрессантами.

В связи с отсутствием у «атипичных» антидепрессантов «типичных» свойств, которыми можно было бы объяснить свойственную им антидепрессивную активность, стали прибегать к новым подходам для изучения механизмов их действия. В настоящее время имеются наблюдения о действии «атипичных» антидепрессантов по сравнению с «типичными» на пре- и постсинаптические рецепторы, на циклические мононуклеотиды и другие звенья передачи нервного возбуждения, но данных для исчерпывающей нейрохимической классификации антидепрессантов пока не накоплено.

В последнее время стали сравнивать антидепрессанты по их влиянию на обратный нейрональный захват дофамина [Rapdrup A., Braestrup C., 1977], однако зависимости между этим видом действия и активностью антидепрессантов не выявлено.

На основе изучения разных сторон действия различных антидепрессантов J. Maj (1980) считает, что наиболее известные клинически эффективные антидепрессивные препараты можно разделить на пять групп. 1. Ингибиторы захвата норадреналина и серотонина (трициклические антидепрессанты, виллоксазин). 2. Ингибиторы МАО. 3. Дофаминомиметики (номифензин). 4. Антагонисты серотонина (миансерин, тразодон, данитрацен, пизотифен). 5. Препараты неизвестного механизма действия (иприндол). Первые три группы имеют общий механизм действия — активацию нейромедиаторной передачи. Не исключено, что действие препаратов четвертой группы (антагонисты серотонина) носит такой же характер, так как уменьшение серотонинергической активности сдвигает равновесие в сторону повышения активности адренергической системы. Что касается препаратов пятой группы (иприндола и других «атипичных» антидепрессантов), то механизм их действия продолжает изучаться.

С точки зрения лечебной эффективности антидепрессанты тоже делят на группы.

Препараты, наиболее эффективные при тяжелых депрессиях «психотического» уровня (имипрамин, амитриптилин и др.), условно называют «большими» антидепрессантами, а препараты, эффективные при более легких депрессиях — «невротического» уровня (азафен, ноксиптилин, индопан и др.) — «малыми» антидепрессантами [Авруцкий Г. Я. и др., 1974].

Собственно антидепрессивный (тимолептический) эффект может сопровождаться у разных антидепрессантов седативным и стимулирующим действием на центральную нервную систему, поэтому их делят также на две группы по этому признаку: а) антидепрессанты седативного действия и б) антидепрессанты



стимулирующего действия [Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1981]. В ту и другую группу входят препараты разных групп и разного механизма действия. К группе «антидепрессантов-стимуляторов» Г. Я. Авруцкий и др. (1974) относят трициклические препараты: мелипрамин (имипрамин), анафранил (кломипрамин), траусабун (мелитрацен), новерил (дибензепин), нортриптилин, агедал (ноксиптилин), хлорацизин; ингибиторы МАО: пуредаль (иналамид) и трансамин (транилципромин); бициклический препарат: индопан. В группу «антидепрессантов-седатиков» включены трициклические препараты: амитриптилин, протиаден (досулепин), тримепрамин (тримипрамин), фторацизин, азафен и инсидон (опипрамокс).

У пиразидола (препарата четырехциклического строения) тимолептическое действие сочетается с «нормализующим» влиянием на центральную нервную систему: стимулирующим при заторможенных депрессиях и седативным при тревожных.

А. Б. Смулевич и соавт. (1974) относят к антидепрессантам со стимулирующим эффектом дибензепин (нOVERил) > ориген > имипрамин (мелипрамин), к антидепрессантам с седативным действием опипрамокс (инсидон) > амитриптилин > досулепин (протиаден) > мапротилин (людиомил).

По данным Р. Kielholz (1970), из ряда изученных антидепрессантов, максимальное тимолептическое действие при относительно слабой активирующей и противотревожной (анксиолитической) активности оказывает имипрамин. Наибольшими активирующими свойствами при умеренных тимолептических обладают ингибиторы МАО. Сильное тимолептическое и противотревожное действие оказывает амитриптилин. Хлорпроксен и левомепромазин, являющиеся нейролептиками с элементами антидепрессивного действия, проявляют максимальное противотревожное действие при относительно слабом тимолептическом эффекте. Анксиолитическими свойствами в той или другой степени наделены третичные амины (тримипрамин > амитриптилин > мелитрацен > дибензепин > имипрамин), а вторичные амины (дезметилимипрамин > нортриптилин) оказывают наряду с тимолептическим активирующее действие. Исходя из этого, следует при применении антидепрессантов учитывать, какой компонент (подавленность настроения, тревога или заторможенность) преобладают в клинической картине депрессии и выбирать соответственно препарат с преобладанием того или другого вида психотропной активности.

А. Б. Смулевич и соавт. (1974) считают, что этот принцип может быть использован лишь при тяжелых депрессиях. В этих случаях назначают препараты с высокой активностью и селективностью действия (т. е. с наибольшим тимолептическим и соответственно стимулирующим или седативным эффектом). При более легких формах депрессий выбор препарата определяется не только преобладанием в картине заболевания какого-либо симптома, но и более общими психопатологическими особенностями.



ностями депрессии в целом; в этих случаях предпочтительнее назначать антидепрессанты широкого, «сбалансированного» спектра действия.

Естественно, что во всех случаях выбор антидепрессанта должен определяться не только структурой депрессии, но и общим состоянием больного, что соответствует представлениям отечественной психиатрической школы, рассматривающей психозы как заболевания не только психики, не только мозга, а всего организма. Что касается самого препарата, то во всех случаях необходимо учитывать не только спектр его психотропной активности, но его действие на целостный организм. Как и другие психотропные препараты, антидепрессанты действуют не только на центральную нервную систему, но и на другие органы и системы организма.

Предложена также классификация, основанная на главных фармакологических свойствах, которые можно считать ответственными за клиническую активность антидепрессантов [Spencer P., 1977].

По этой классификации ингибиторы МАО подразделяют на две группы по наличию (ипрониазид, фенипразин, фенелзин, транилципромин) или отсутствию (ниаламид, паргиллин) стимулирующей (амфетаминоподобной) активности. Название «трициклические антидепрессанты» заменено на название «ингибиторы мембранного насоса», что позволило включить в эту группу четырехциклические (мапротилин), бициклические (номифензин) и моноциклические (вилоксазин) препараты, которые, как и трициклические антидепрессанты, влияют на обратный нейрональный захват моноаминов, и исключить иприндол — трициклический антидепрессант с иным механизмом действия.

Основное фармакологическое свойство антидепрессантов, которое легко в основу этой классификации, по существу представляет их действие на высвобождение, обратный захват в окончания моноаминергических нервных волокон, инактивацию моноаминов МАО и т. д., т. е. предполагаемый биохимический механизм действия. Тем не менее классификация объединила в одну подгруппу амфетамины и номифензин и даже трициклические соединения типа имипрамина, четырехциклические (мапротилин), моноциклические (вилоксазин) и бициклические (номифензин) препараты, обладающие разным спектром фармакологической и клинической активности. Можно считать, что более целесообразно разделить «ингибиторы мембранного насоса» по их преимущественному действию на захват (а также высвобождение и рецептороблокирующее действие) того или другого амина. Ингибиторы МАО также целесообразно разделить на оказывающие избирательное действие на МАО типа А и на МАО типа Б.

Все предложенные до сих пор классификации антидепрессантов не являются совершенными. Существенные различия в химической структуре многочисленных антидепрессантов, их

разное  
ническо  
классиф  
Исхо  
ских ме  
диатор  
генезе  
ние анти  
гические  
не только  
ное деза  
диаторов  
ние на п  
Даль  
ных групп  
применен  
цессы со  
нений, с  
нической  
ется одно  
гии.

2.

Антид  
при введе  
и тканям,  
нейрохими  
Приме  
антидепре  
и др.) ра  
т. е. на в  
ной форми  
Экспер  
что антид  
сительно б  
Концентра  
причин: от  
та через Г  
В крови  
неизменен  
ку некотор  
ностью, то  
тат суммар  
ных метабол  
В крови  
бодной и с  
кислотными



разное влияние на нейрохимические процессы, различия в клинической эффективности затрудняют создание универсальной классификации.

Исходя из современных данных о первичных — нейрохимических механизмах действия антидепрессантов, о роли нейромедиаторных процессов в деятельности мозга, об их роли в патогенезе депрессий, представляется наиболее обоснованным деление антидепрессантов по принципу их влияния на моноаминергические процессы мозга. При этом, однако, важно учитывать не только их влияние на нейрональный захват или окислительное дезаминирование, но и на другие звенья кругооборота медиаторов — на биосинтез, депонирование, высвобождение, влияние на пост- и пресинаптические рецепторы и т. д.

Дальнейшее сравнительное изучение антидепрессантов разных групп по этим показателям (особенно при их «хроническом» применении), сопоставление влияния на нейрохимические процессы со структурой и физико-химическими свойствами соединений, с особенностями их фармакологического действия и клинической эффективностью при разных формах депрессий является одной из актуальных задач современной психофармакологии.

## 2. Данные о фармакокинетике и метаболизме

Антидепрессанты, чтобы оказать лечебный эффект, должны при введении в организм всосаться, распределиться по органам и тканям, поступить в мозг и вступить во взаимодействие с его нейрохимическими системами.

Применяемые в лечебной практике лекарственные формы антидепрессантов (таблетки, капсулы, инъекционные растворы и др.) рассчитаны на достаточную биологическую доступность, т. е. на высвобождение действующего вещества из лекарственной формы, его всасывание и поступление в кровь.

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что антидепрессанты обычно быстро поступают в кровь и относительно быстро выводятся из нее, поступая в органы и ткани. Концентрация препарата в тканях мозга может зависеть от ряда причин: от дозы, концентрации в крови, прохождения препарата через ГЭБ и др.

В крови и органах (в том числе в мозге) обнаруживаются неизмененные соединения и продукты их метаболизма. Поскольку некоторые метаболиты обладают фармакологической активностью, то лечебный эффект следует рассматривать как результат суммарного действия самого антидепрессанта и его активных метаболитов.

В крови антидепрессанты и их метаболиты находятся в свободной и связанной с белками плазмы (преимущественно с кислотными гликопротеидами и липопротеидами) формах.



Фармакологически активной является только свободная (несвязанная) фракция.

Как правило, антидепрессанты быстро и в большом количестве (до 95% и более) связываются белками плазмы.

У разных больных концентрация антидепрессантов в крови и соотношение между связанной и свободной фракциями колеблются в широких пределах. Разница в концентрации при приеме трициклических антидепрессантов внутрь достигает 10—20 раз и более. Так, после приема больными 150 мг имипрамина концентрация в плазме колебалась от 80 до 800 нг/мл, а после приема 200—525 мг имипрамина — от 180 до 515 нг/мл [Hollin R., 1977]. По другим данным, у разных больных, получавших имипрамин в дозах от 150 до 225 мг в день, концентрация имипрамина колебалась от 6 до 356 нг/мл, дезметилимипрамина — от 24 до 659 нг/мл. Содержание несвязанной фракции трициклических антидепрессантов составляет у разных больных от 5,4 до 23% от общего содержания в плазме. Отмечено, что антидепрессанты — третичные амины, в большей степени вступают в связь с белками плазмы, чем соответствующие вторичные амины.

Различия в концентрации препарата в крови (при одной и той же дозе и одинаковой лекарственной форме) могут зависеть от ряда причин — от возраста больного, пола и особенно от индивидуальных, генетически обусловленных особенностей организма.

В последние годы получены многочисленные данные, показывающие, что генетические факторы контролируют активность ферментов, участвующих в биосинтезе и инактивации различных лекарств. Значение генетических факторов для действия антидепрессантов подтверждается рядом экспериментальных и клинических данных. В. Alexandersen и соавт. (1969) обнаружили, что при одинаковой дозе нортриптилина концентрация в плазме была разной у дизиготных близнецов и одинаковой у монозиготных. Была установлена также генетически обусловленная разница в лечебной эффективности и переносимости антидепрессантов — ингибиторов МАО. У больных с генетически обусловленным медленным ацетилированием фенелзин в связи с более высокой концентрацией в крови оказывал более выраженный лечебный эффект и вызывал больше побочных явлений.

В наших экспериментальных исследованиях [Машковский М. Д. и др., 1980] показано различие в характерном для антидепрессантов фармакологическом действии (влияние на блефароптоз, вызванный тетрабеназином) пиразидола у мышей разных генетических линий.

Поскольку под генетическим контролем находится метаболизм антидепрессантов, то возможны индивидуальные колебания в соотношении между содержанием в плазме и органах самих антидепрессантов и их метаболитов.

Исследования  
сантов показыва  
вах в печени, в  
чествах в мозге  
центрацию в кр  
у крыс при  
плазме обнаруж  
препарата. В м  
введения имипр  
Примерно так  
после подкожно  
рез 6 ч содержа  
мерно такая же  
ликов [Bickel M

В мозг пост  
(дезметилимипр  
га имипрамин и  
В мозге челове  
имипрамина (то  
самого имипрам  
прамина (соотве  
белом веществе  
и 7; в полосато  
миндалинах 36  
и 0; в мозжечке  
имипрамина и 1  
Gram L., 1973].

Имипрамин б  
ми путями его  
ароматическое  
оксипроизводны  
куроновой кисло

Из идентифи  
логической акти  
ший самостояте  
а также 2-окси  
блокировать обр  
адреналина не у  
оказывает кард  
таболитов имипр

В свободной  
деляется 2-оксид  
иминодобензил  
таболитов). Дит  
ствуют в мал  
имипрамин  
литов.



### а) Трициклические антидепрессанты

Исследование распределения трициклических антидепрессантов показывает, что они поступают в наибольших количествах в печень, почки, легкие и в относительно небольших количествах в мозг, однако концентрация в мозге превышает концентрацию в крови.

У крыс при введении в желудок 100 мг/кг имипрамина в плазме обнаружено  $1-2 \cdot 10^{-2}$  г/л, в печени примерно  $1 \cdot 10^{-1}$  г/л препарата. В мозге крыс через 45 мин после внутрибрюшинного введения имипрамина концентрация составляла около 14 мкг/г. Примерно такие же концентрации были выявлены через 1 ч после подкожного и внутрибрюшинного введения 50 мг/кг. Через 6 ч содержание препарата снижалось до 1—5 мкг/г. Примерно такая же концентрация была обнаружена в мозге у кроликов [Bickel M., Weder H., 1968; Gillette J. et al., 1961].

В мозг поступает как сам имипрамин, так и его метаболиты (дезметилимипрамин и иминодибензил). В разных отделах мозга имипрамин и его метаболиты распределяются неравномерно. В мозге человека, покончившего самоубийством, после приема имипрамина (тофранила) обнаружены следующие количества самого имипрамина и его основного метаболита — дезметилимипрамина (соответственно в мкг на 1 г ткани): в коре 18 и 7; в белом веществе 4 и 1; в таламусе 25 и 6; в хвостатом ядре 28 и 7; в полосатом теле 25 и 8; в межуточном мозге 20 и 4; в миндалинах 36 и 6; в мосте 13 и 4; в продолговатом мозге 20 и 0; в мозжечке 5 и 1. В мышце сердца обнаружено 27 мкг/г имипрамина и 11 мкг/г дезметилимипрамина [Christiansen J., Gram L., 1973].

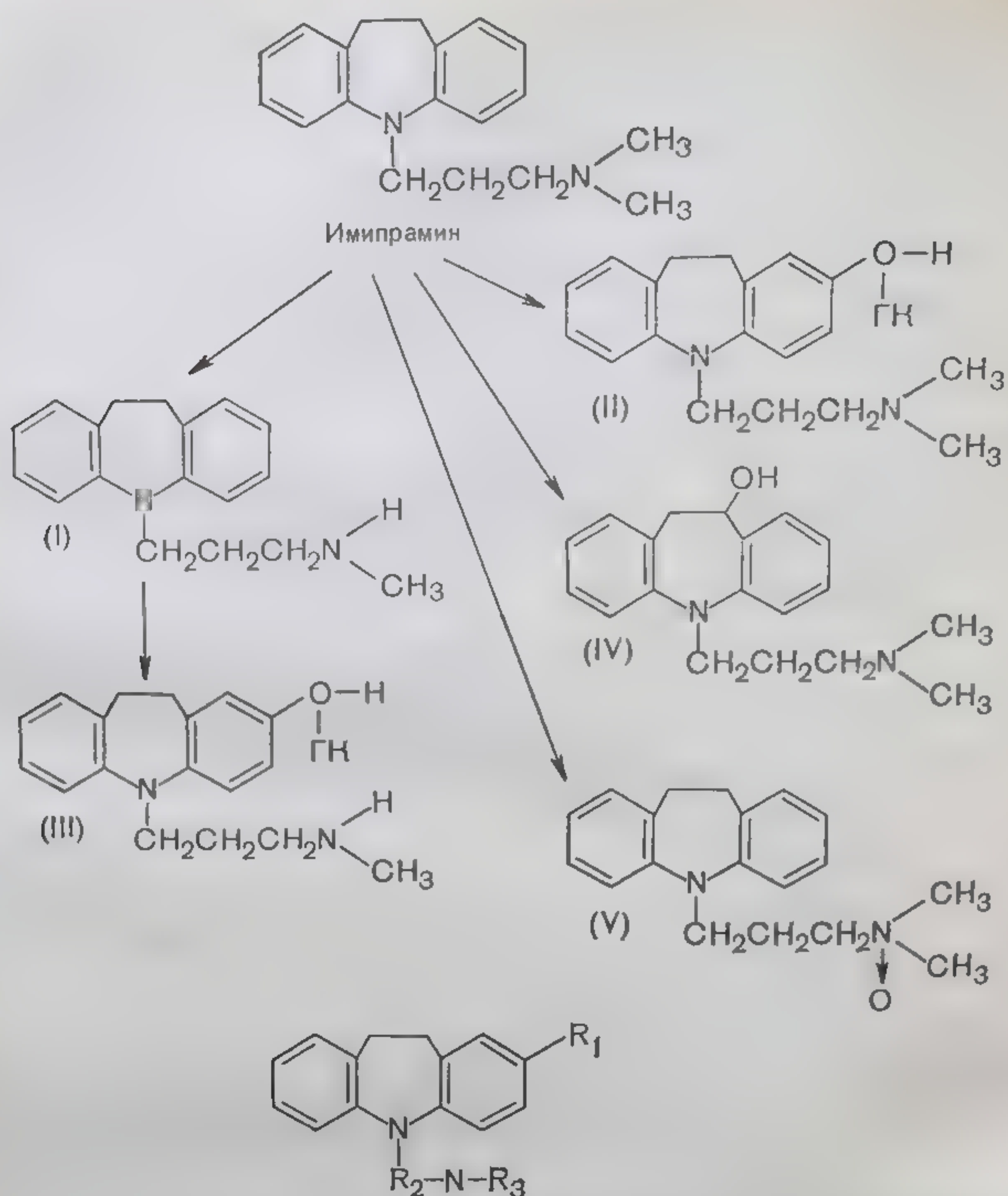
Имипрамин быстро метаболизируется в организме. Основными путями его метаболизма являются N-деметилирование (I); ароматическое гидроксирование II, III, IV; N-окисление (V); оксипроизводные имипрамина (II, III) конъюгируют с глюконовой кислотой (табл. 19).

Из идентифицированных метаболитов имипрамина фармакологической активностью обладают дезметилимипрамин, имеющий самостоятельное применение в качестве антидепрессанта, а также 2-оксидезметилимипрамин, который по способности блокировать обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина не уступает дезметилимипрамину. 2-Оксимипрамин оказывает кардиотоксическое действие. Всего выделено 20 метаболитов имипрамина, включая свободные и связанные формы.

В свободной и конъюгированной форме больше всего определяется 2-оксидезметилимипрамин, 2-оксимипрамин и 2-окииминодибензил (соответственно 40, 25 и 15% выделяемых метаболитов). Дидезметилимипрамин и его производные присутствуют в малых количествах. Иминодибензил и 10-оксидезметилимипрамин составляют около 3% от общей экскреции метаболитов. У разных людей тот или иной метаболит содержится в



Таблица 19. Основные пути метаболизма и основные метаболиты имипрамина



	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$
Имипрамин	H	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_3; \text{CH}_3$
Дезметилимипрамин	H	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_3; \text{H}$
Дидезметилимипрамин	H	$(\text{CH}_2)_3$	H; H
Имипрамина-N-окись	H	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_3; \text{CH}_3; 0$
Иминодибензил	H	H	
2-Оксиимипрамин	OH	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_3; \text{CH}_3$
2-Оксидезметилимипрамин	OH	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_3; \text{H}$
2-Оксидидезметилимипрамин	OH	$(\text{CH}_2)_3$	H; H
2-Оксииминодибензил	OH	H	
2-Оксиимипраминглюкуронид	O-ГК <sup>1</sup>	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_3; \text{CH}_3$
2-Оксидезметилимипрамин глюкуронид	O-ГК	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_3; \text{H}$

<sup>1</sup> ГК — глюкуронид.

разных количествах и может в той или иной степени быть ответственным за фармакологический эффект и побочное действие.



Скорость метаболизма различна у разных видов животных. Время биологического «полусуществования» составляет у крыс  $2\frac{1}{2}$  ч, у мышей — 50 мин [Bickel M., Weder H., 1968]. Время «полусуществования» у человека составляет для имипрамина 17 ч, для дезметилимипрамина — 25 ч.

Имипрамин и его метаболиты в большом количестве выделяются с мочой и около 22% с калом. При введении внутрь меченого имипрамина в первые 24 ч выделяется около 40% радиоактивности, за 72 ч — около 70%. В неизменном виде выделяется около 5% дневной дозы препарата. Радиоактивность в моче определяется в течение 6 сут. Часть имипрамина выделяется с желчью. Выделившись с желчью в кишечник имипрамин и его метаболиты всасываются в тонком кишечнике и выводятся с мочой.

По всасыванию, распределению в органах и выведению из организма разные трициклические антидепрессанты имеют много общего.

Амитриптилин при введении внутрь также быстро всасывается и около 96% попадает в кровяное русло; препарат накапливается преимущественно в паренхиматозных органах и в малых количествах в сердце и мозге. Около 90% связывается с белками плазмы. Количество амитриптилина, не связанного с белками плазмы, составляет 3,6%, а его основного метаболита (вторичного амина) нортриптилина — 5,5%.

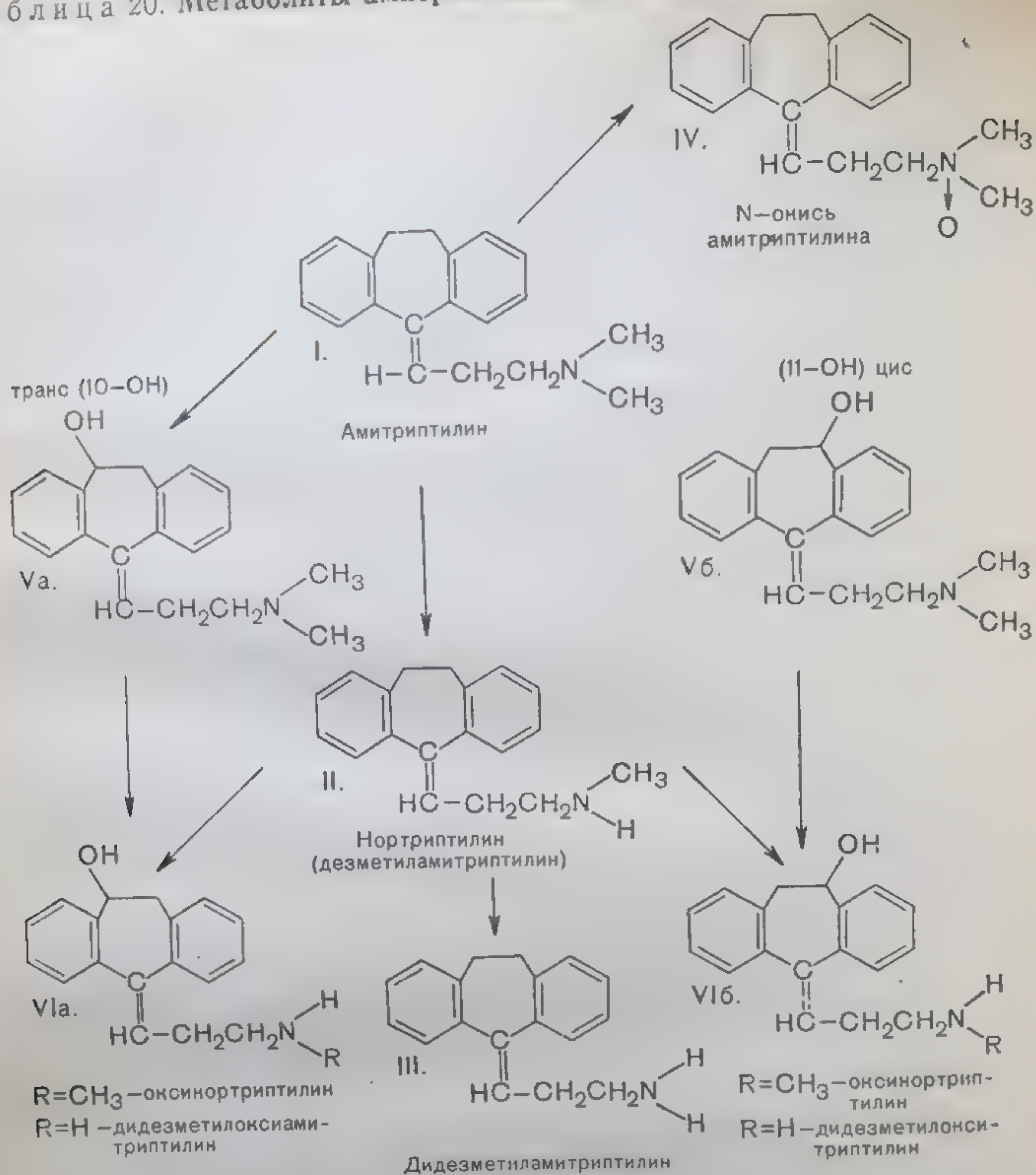
Время «полусуществования» составляет для амитриптилина около 17 ч, для нортриптилина  $17\frac{1}{2}$ — $27\frac{1}{2}$  ч. У больных с эндогенными депрессиями время «полусуществования» нортриптилина составляет 22—28 ч [Risch S. et al., 1979]. Амитриптилин быстро выводится главным образом с мочой. При введении внутрь радиоактивного препарата в течение 24 ч с мочой выделяется  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  радиоактивности. В неизменном виде препарат обнаруживается в небольших количествах преимущественно в кале. Подобно имипрамину, амитриптилин быстро метаболизируется. Главными процессами метаболизма амитриптилина являются деметилирование (II), дидеметилирование (III), N-окисление (IV), гидроксирование в 10-м и 11-м положениях трицикла с образованием цис- и транс-изомеров и последующим деметилированием [Tenper H., 1976] (Va, б; VIa, б) (табл. 20).

Из мочи человека выделено шесть метаболитов. Основным из них является нортриптилин, обладающий фармакологической активностью и нашедший самостоятельное применение в качестве антидепрессанта. Нортриптилин, так же как амитриптилин, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, около 94% нортриптилина связывается с белками плазмы. Выделяется с мочой главным образом в виде конъюгированного и неконъюгированного 10-оксинортриптилина.

В плазме больных, леченных нортриптилином, кроме 10-оксинортриптилина, были обнаружены дезметилнортриптилин и предположительно 10-оксидезметилнортриптилин.



Таблица 20. Метаболиты амитриптилина и нортриптилина



За 24 ч выделяется около 58% дневной дозы нортриптилина. В моче больных, получивших 50 мг в день амитриптилина, обнаружено амитриптилина 5%, оксиамитриптилина 28%, нортриптилина и десметилнортриптилина 6%, 10-оксинортриптилина 41% и N-окиси амитриптилина 1%. За 168 ч выделяется 90,6% введенного амитриптилина и его метаболитов.

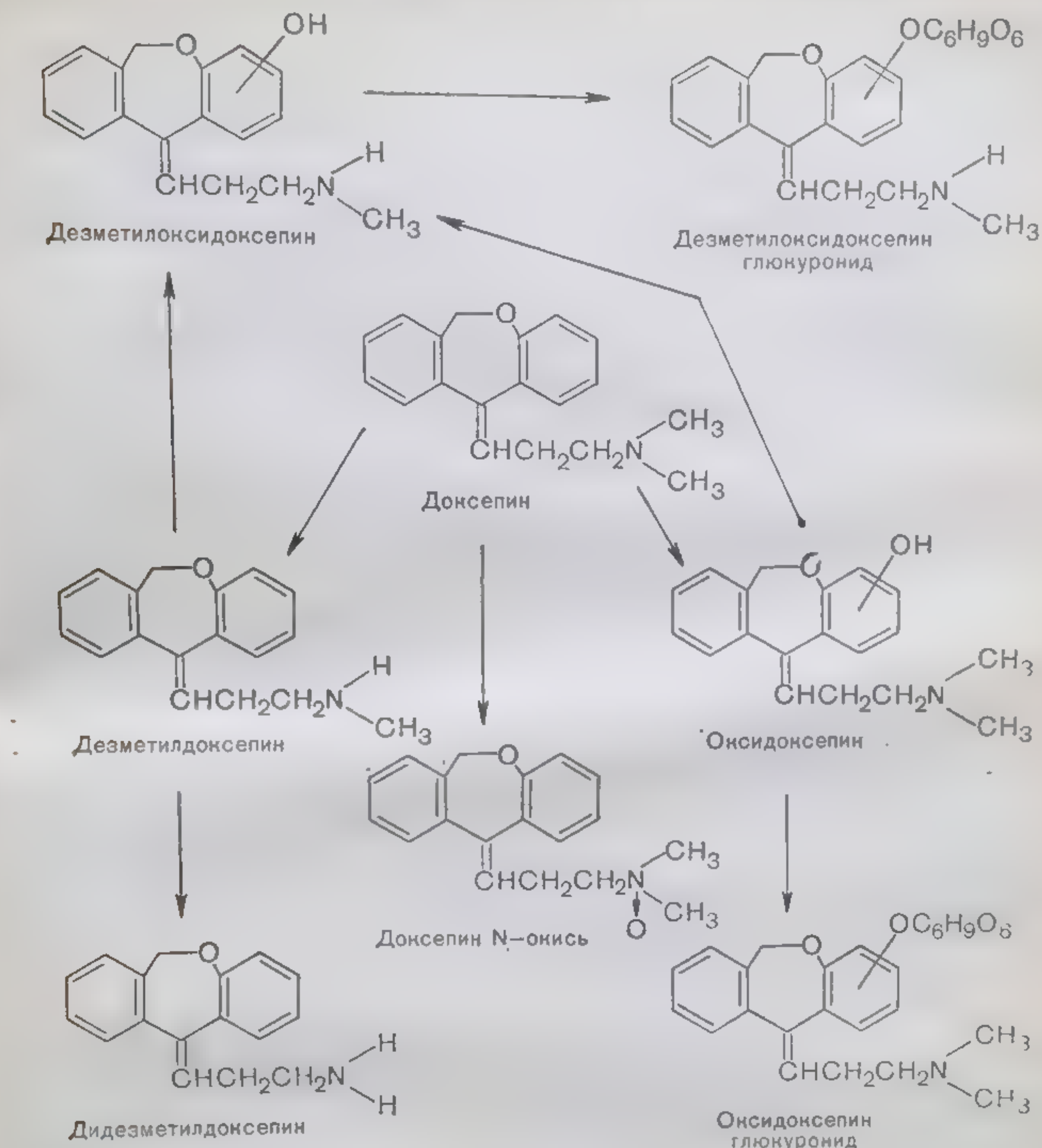
N-Окись амитриптилина является одним из активных метаболитов. Она оказывает выраженное антидепрессивное действие.

По сравнению с имипрамином и амитриптилином фармакокинетика других трициклических антидепрессантов менее изучена. Однако имеющиеся данные о доксепине, кломипрамине и др. показывают, что по распределению, выделению и путям метаболизма они сходны с имипрамином и амитриптилином.

Доксепин тоже быстро всасывается при введении внутрь, накапливается преимущественно в паренхиматозных органах и меньше в сердце и мозге (опыты на кроликах и собаках).



ина.  
об-  
нор-  
или-  
ется  
ме-  
ейст-  
ако-  
изу-  
мине  
утям  
м.  
на-  
ах и



Главными путями метаболизма доксепина является гидроксилирование ароматического кольца, N-деметилирование, O-окисление. Максимальное содержание в плазме определяется через 30 мин — 1 ч после однократного введения. При пятикратном введении собакам в дозе 100 мг в день максимальная концентрация доксепина и метилдоксепина отмечена через 2—4 дня.

Основным метаболитом доксеина является дезметилдоксеин. Кроме того, выделены доксепин N-окись, оксидоксепин и их глюкурониды [Hobbs D., 1969] (табл. 21).

Установлено, что доксепин и дезметилдоксепин превращаются в плазме и в центральной нервной системе в трансизомеры. Более активны цис-формы. У разных больных образуются различные количества изомеров. В плазме крови может содержаться до 30—40% изомеров по отношению к общему количеству доксепина и десметилдоксепина. Подобно другим антиде-



прессантам, доксепин выделяется главным образом с мочой. Период «полусуществования» доксепина равен 16,8 (8,2—24,5) ч, а метилдоксепина 57 (33,2—80,7) ч.

Кломипрамин (анафранил) также быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, накапливается в органах и тканях, быстро метаболизируется. Основным метаболитом его является дезметилкломипрамин. Период «полусуществования» кломипрамина равен 22 ч [Corte L. et al., 1979].

Всасывание, распределение и выделение азафена изучены спектрофотометрически на белых крысах [Синюхин В. Н., 1973; Гортинская Т. В., Синюхин В. Н. и др., 1973]. Подобно другим антидепрессантам трициклической структуры, азафен быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. При введении внутрь в дозе 120 мг/кг наибольшая концентрация в органах и тканях определяется уже через 30 мин. Препарат накапливается преимущественно в почках и печени и в меньшем количестве в сердце и мозге. Максимальная концентрация в плазме обнаруживается через 30 мин и составляет 18 мкг/мл, через 1 ч концентрация в плазме снижается и составляет 16 мкг/мл, через 2 ч 14 мкг/мл, через 4 ч 7 мкг/мл. Через 24 ч в органах остаются незначительные количества препарата: в почках 3,17 мкг/г, печени 2,2 мкг/г, в сердце азафен не определяется. В мозге и плазме сохраняется едва заметное количество препарата. В дозе 120 мг/кг (внутри) в течение первых 30 мин после введения всасывается около 25% препарата, через 60 мин 40%, через 2 ч около 60%, через 4 ч 90%.

При введении азафена в вену в дозе 12,5 мг/кг препарат быстро распределяется по органам. К 5-й минуте после введения его больше всего в почках, печени, меньше в сердце и мозге. Концентрация в плазме составляет 3,7 мкг/мл. Через 30, 60 и 120 мин происходит постепенное снижение содержания азафена в органах и тканях.

Подобно другим антидепрессантам, азафен выделяется главным образом с мочой. При введении внутрь за первые 6 ч после введения выводится около 39% азафена (и его метаболитов), а в следующие 18 ч 25% от введенной дозы. При введении в вену в первые 6 ч определялось в моче 49% азафена и его метаболитов от введенной дозы, а за последующие 18 ч 20% от введенной дозы.

Таким образом, за сутки с мочой выводится около  $\frac{2}{3}$  введенного азафена.

Азафен выводится с мочой в неизменном виде, в форме деметилированных метаболитов и в виде глюкуронидов.

Основными метаболитами азафена (I) являются его моно- (II) и дидезметильное (III) производные.

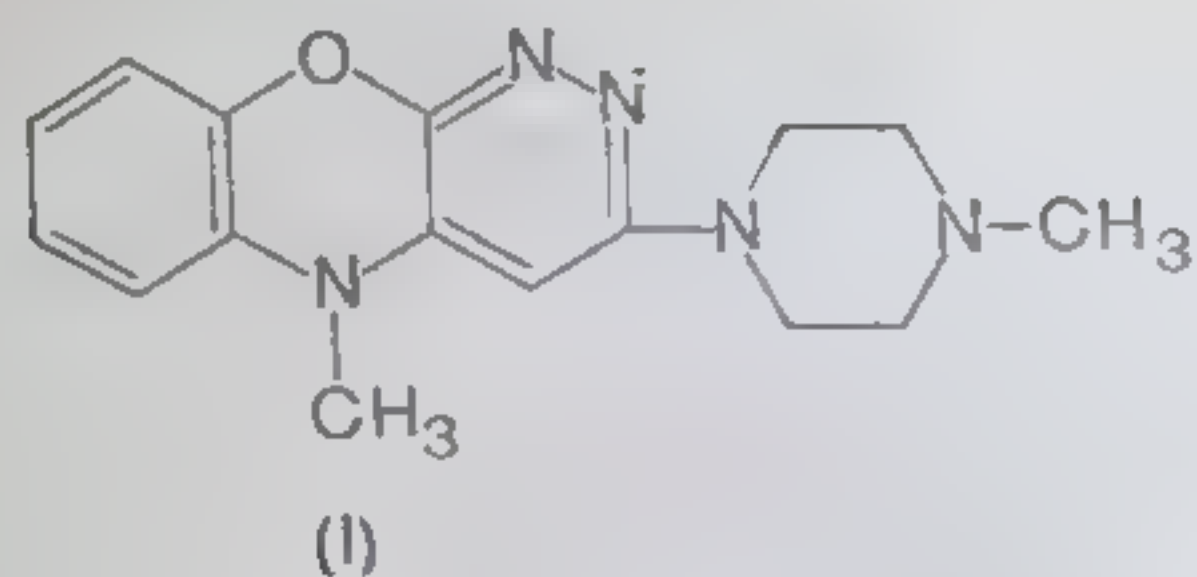
Оба метаболита по характеру действия близки к азафену [Полежаева А. И., Синюхин В. Н., 1974]. Дидезметильное производное не уступает по активности азафену, а монодезметиль-

ное про  
ны, чем

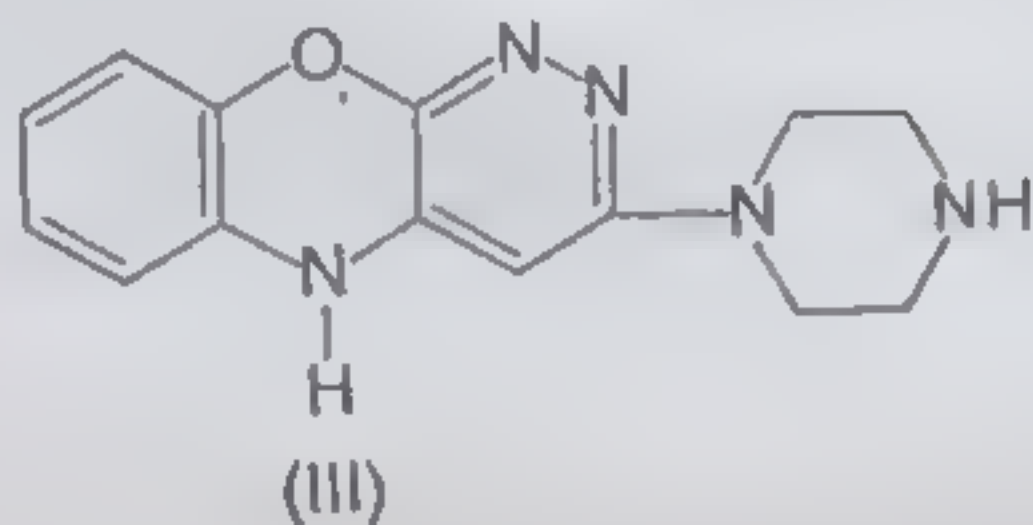
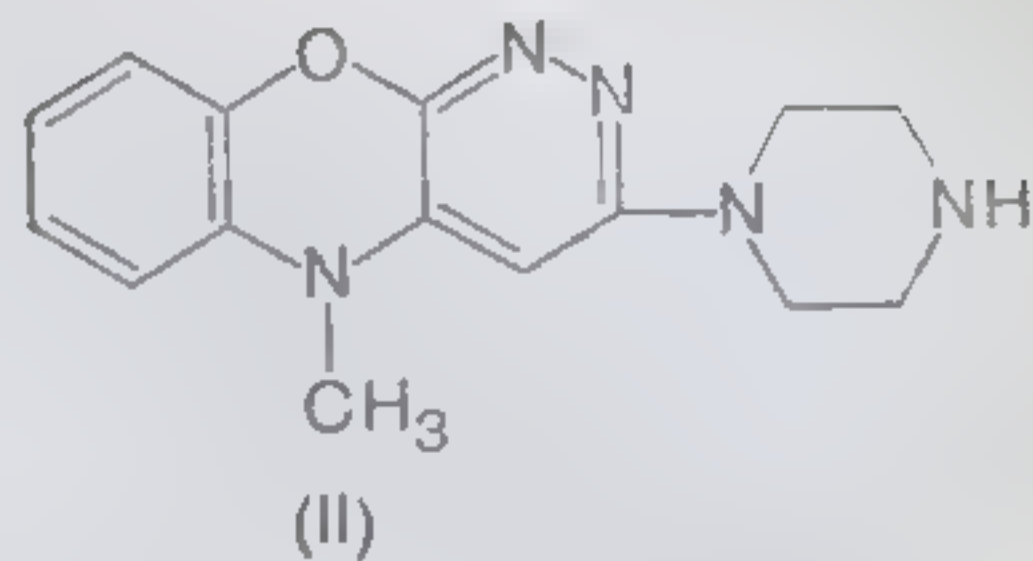
Миа  
быстро  
ется ма  
количес  
в мозге.  
Миа  
обнаруж  
(6—19  
рация с  
исследов  
10 мг к  
Как и п  
триптил  
содержа  
рат в до  
гомегу  
При  
плазме  
стоянно  
серина  
через  
35,5 нг/  
In v  
Период  
[Fink M  
образом  
ляется 5  
В осн  
роксили  
виде ми  
1975].



ное производное менее активно. Оба метаболита менее токсичны, чем азафен.



Азафен



#### б) Антидепрессанты разных групп

Миансерин, тразодон, вилоксазин, номифензин, пиразидол быстро всасываются при введении внутрь. Медленнее всасывается мапротилин. Все препараты накапливаются в значительных количествах в легких, печени, почках, в меньших количествах — в мозге. Все препараты сильно связываются белками плазмы.

Миансерин после приема здоровыми людьми в дозе 15 мг обнаруживался в плазме крови в максимальной концентрации (6—19 нг/мл) через 2—3 ч после приема. Через 24 ч концентрация составляла 1,1—2,3 нг/мл [Fink M. et al., 1979]. В других исследованиях при введении меченого миансерина внутрь в дозе 10 мг концентрация в плазме составляла через 8 ч 3—17 нг/мл. Как и при применении трициклических антидепрессантов (нортриптилин, доксепин и др.), не было существенной разницы в содержании миансерина в плазме больных, получавших препарат в дозе 20 мг 3 раза в день, или по 60 мг однократно [Montgomery S. et al., 1978].

При продолжительном приеме содержание миансерина в плазме прогрессивно повышалось и достигало практически постоянной величины через 2 нед. Через 1 ч после приема миансерина (60 мг в день) содержание в плазме составило 8,2 нг/мл, через 2 ч 16,9 нг/мл, через 4 дня 26 нг/мл, через 7 дней 35,5 нг/мл, через 14 дней 42,7 нг/мл, через 21 день 45,7 нг/мл.

In vitro 90% миансерина связывается с белками плазмы. Период «полусуществования» в организме составляет 14—17 ч [Fink M., 1979]. Из организма миансерин выделяется главным образом с мочой (от 64 до 74%), причем в первые 24 ч выделяется 58%. С калом выделяется от 8 до 28%.

В основном миансерин выделяется в виде метаболитов: гидроксированных, деметилированных и N-окиси. В неизменном виде миансерин выделяется в количестве 4—7% [Korega H., 1975].



Мапротилин в отличие от других антидепрессантов относительно медленно всасывается при введении внутрь. При введении в вену он быстро проходит через биологические мембраны и через 5 мин обнаруживается в органах и тканях.

При введении крысам 10 мг/кг меченого [ $^3\text{H}$ ] мапротилина через 5 мин в легких содержалось 156 мкг/г, в сердце — 54 мкг/г, в мозге — 17 мкг/г, в крови — 3 мкг/г.

Концентрация препарата в плазме при ежедневном приеме достигает обычного постоянного уровня через неделю от начала приема. При повторном приеме препарата в дозе 150 мг внутрь здоровыми людьми и больными депрессией концентрация в плазме составляла от 100 до 500 нг/мл.

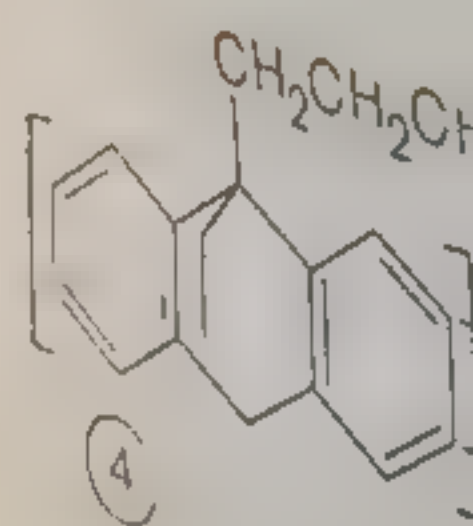
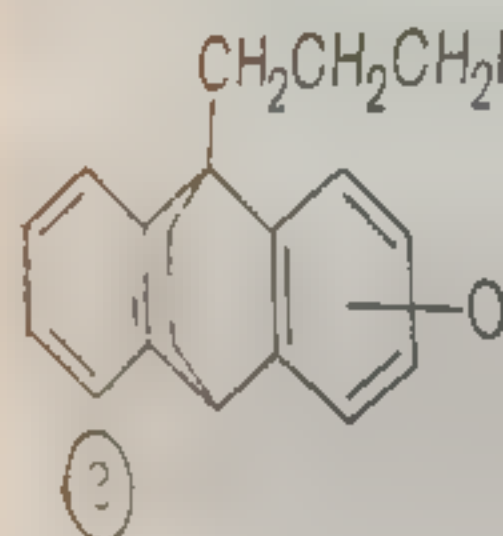
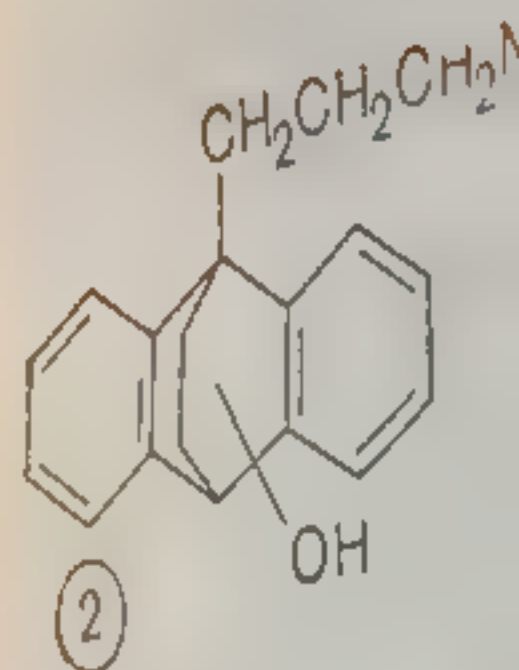
Отмечено, что концентрация в плазме мапротилина при приеме внутрь 50, 100 или 150 мг составляла соответственно 67, 143 и 216 нг/мл. Не было существенной разницы в содержании мапротилина в плазме, если больные и здоровые получали препарат в течение 2 нед по 50 мг 3 раза в день или по 75 мг 2 раза в день или по 150 мг 1 раз в день. Концентрация мапротилина в плазме составляла 231, 252 и 238 нг/мл.

Мапротилин медленно выделяется из организма. При введении в вену радиоактивного препарата 57% радиоактивности выделяется с мочой и около 30% с калом (радиоактивность в моче определяется в течение 21 дня).

Из мочи животных (крысы и собаки), а также из мочи человека выделены 12 метаболитов мапротилина, образованных главным образом в результате гидроксилирования в гетероцикле и окисления боковой цепи (табл. 22). N-Окись и дезметилмапротилин фармакологически активны [Shibuja T., Matsuda H., 1975]. Большинство метаболитов выделяются из организма в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

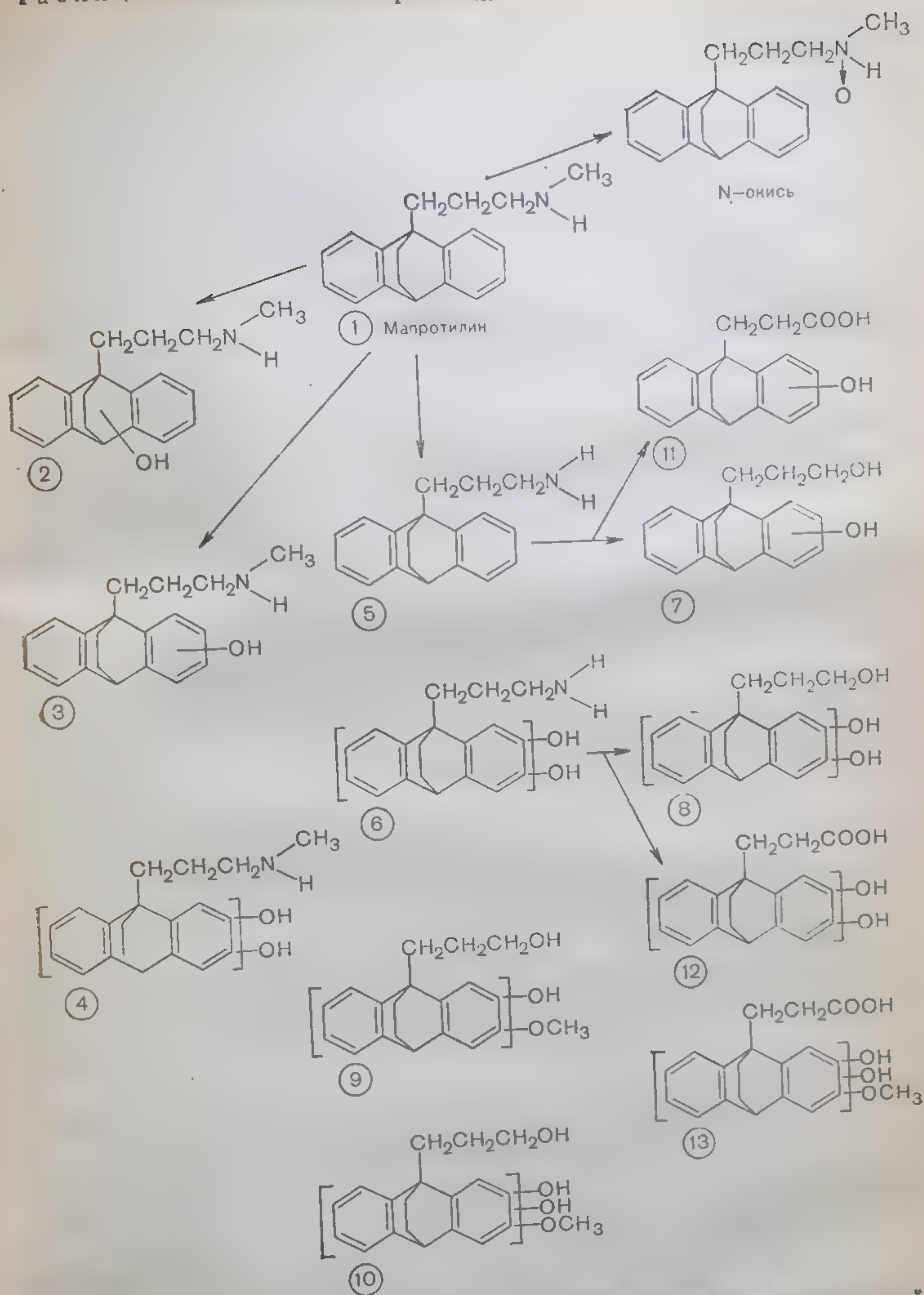
Всасывание, распределение и выделение пиразидола изучались на крысах с применением меченого [ $^{14}\text{C}$ ] препарата [Машковский М. Д., Середенин С. Б. и др., 1978]. При однократном введении в дозе 25 мг/кг внутрь наибольшая концентрация [ $^{14}\text{C}$ ]-пиразидола наблюдалась в легких, печени, почках, плазме, крови, селезенке, мозге, вилочковой железе, сердце, надпочечниках, лимфатических узлах, мышцах. Максимум радиоактивности во всех органах отмечался через 1—3 ч, в мозге — через 1½ ч, а в плазме — через 6 ч. Двукратное снижение радиоактивности в мозге происходило через 6 ч, в легких — через 7 ч, в остальных органах — через 9—10 ч. Радиоактивность измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике.

Уровень радиоактивности выражали количеством импульсов в 1 мин на 1 мг [имп/(мин·мг)] ткани. Через 24 ч высокий уровень радиоактивности был в печени [ $187 \pm 27$  имп/(мин·мг)], почках [ $149 \pm 30$  имп/(мин·мг)], меньший в плазме [ $78 \pm 10$  имп/(мин·мг)] и еще меньший в мозге [ $7 \pm 1$  имп/(мин·мг)]. После введения [ $^{14}\text{C}$ ]-пиразидола в течение 10 и 24 дней распределение меченого материала по органам и тканям было сходным с рас-





Т а б л и ц а 22. Метаболизм мапротилина



пределением радиоактивности при однократном введении той же дозы (25 мг/кг). При однократном введении  $[^{14}\text{C}]$ -пиразида в первые сутки с мочой выводится 43,4%, с калом — 12,3% радиоактивности. Через 2 сут всего выводится более 80% от введенной дозы. При многократном введении  $[^{14}\text{C}]$ -пиразидол



также быстро выводится из организма. В первые сутки выводится 44,4%, через 2 сут — 82,8% радиоактивности.

Тразодон быстро всасывается и исчезает из плазмы у крыс и медленнее у собак и человека [Yamato S. et al., 1976]. При введении [ $^{14}\text{C}$ ]-тразодона крысам в дозе 4 мг/кг внутрь наибольшая концентрация препарата в крови (0,63 мкг/мл) наблюдалась через 15 мин. Концентрация в крови уменьшалась двухфазно; первый период полураспада составлял 19,3 мин, второй — 5,9 ч. Скорость всасывания зависела от исходного состояния животных.

При введении 20 мг/кг тразодона голодным животным максимум концентрации в плазме наблюдался через 15 мин и был равен 5,1 мкг/мл, у животных, получивших пищу, наибольшая концентрация была через 30 мин и составляла 1 мкг/мл.

После введения внутрь 4 мг/кг крысам и кроликам наибольшая радиоактивность была обнаружена в печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках. При этом у крыс в печени содержалось больше [ $^{14}\text{C}$ ]-тразодона, чем в почках, у кроликов наоборот. Концентрация тразодона в мозге крыс через 20 мин, 6 и 24 ч составляла соответственно 0,19, 0,01 и 0,006 мкг/г ткани.

После внутривенного введения 10 мг/кг тразодона крысам уровень неизмененного тразодона в крови через 15 мин составлял 3,25 мкг/мл и 0,2 мкг/мл через 90 мин после введения. При введении 20 мг/кг внутрь максимальная концентрация в крови достигала 0,75 мкг/мл через 60 мин. Наибольшее содержание было отмечено в почках (10 мкг/г), печени, селезенке и легких (5—7 мкг/г), наименьшее — в мозге (4 мкг/г). Максимальный уровень тразодона в крови у собак (при дозе 20 и 50 мг/кг внутрь) наблюдался через 1—4 ч и составлял 2,5—5 мкг/мл [Catanese B., Liscani R., 1970].

У человека при внутривенном введении [ $^{14}\text{C}$ ]-тразодона в дозе 25 мг содержание в плазме быстро падает.

При введении в мышцы и внутрь 25 мг [ $^{14}\text{C}$ ]-тразодон быстро попадает в кровь. Максимальное содержание в плазме 0,72 мкг/мл при внутримышечном введении и 0,65 мкг/мл при введении внутрь. Время нахождения тразодона в плазме при этих способах введения одинаково. У человека также отмечают две фазы полураспада — через 1 ч и через 12 ч. После приема пищи всасывание тразодона замедляется, максимальная концентрация в плазме запаздывает на 1 ч, и она на 30% меньше, чем у людей, принимающих тразодон натощак. Через 2½ ч количество тразодона в плазме у обеих групп больных примерно одинаково.

Максимум концентрации при приеме 50 и 200 мг составил 0,75 и 2,5 мкг/мл.

Тразодон и продукты его превращения быстро выделяются из организма животных и человека. У крыс и кроликов, получавших 4 мг/кг [ $^{14}\text{C}$ ]-тразодона внутрь, через 24 ч выделялось 74,1% радиоактивности и 95,1% в течение первых 7 дней. У кро-



ликов основной путь выделения через почки, через 24 ч 65,4% радиоактивности выделяется с мочой и 13,4% с калом. У крыс основной путь выделения с калом. После введения крысам внутрь [ $^{14}\text{C}$ ]-тразодона с желчью выделялось в первый час ~50% радиоактивности, а в течение 8 ч — 80%. Это соответствует преимущественному накоплению тразодона в печени у крыс и в почках у кроликов [Yamato S., 1976].

У человека с мочой выделяется 70% радиоактивности при внутривенном введении и 75% при введении в мышцы и внутрь.

В неизмененном виде тразодон выделяется лишь в небольших количествах. После внутривенного введения 20 мг/кг тразодона у крыс за 48 ч выделяется 1,69% неизменного препарата с мочой; с калом 0,03%. При введении этой дозы внутрь с мочой выделилось 0,33%, а с калом — 0,003% [Catanese B., Liscani R., 1970].

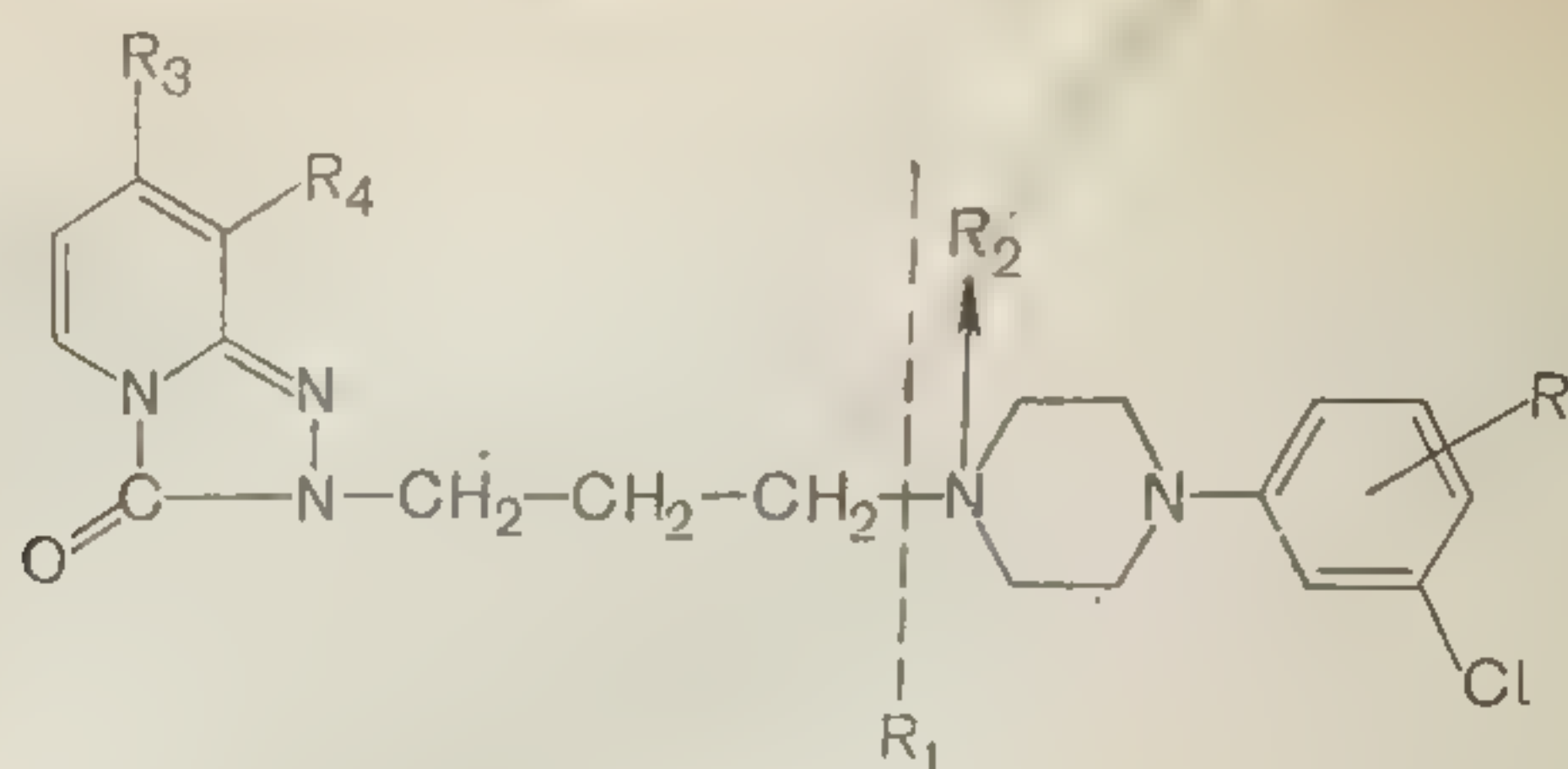
В основном тразодон выделяется в виде метаболитов (табл. 23). Основными путями метаболизма являются: гидроксилирование хлорзамещенной фенольной группы, дигидроксилирование пиридинового кольца бензотриазольной части молекулы и образование карбоновых кислот при окислительном расщеплении молекулы. Одним из метаболитов тразодона является N-хлорфенилпиперазин. В моче человека в малых количествах содержится неизмененный тразодон, 20% гидроксилированного метаболита по хлорзамещенному фенольному кольцу, 15% дигидроксилированных метаболитов по пиридиновому кольцу бензотриазольной части молекулы и 35% метаболитов, содержащих карбоновые кислоты. Метаболиты выделяются главным образом конъюгированными с глюкуроновой кислотой.

Вилоксазин также быстро всасывается при введении в желудок. В опытах на собаках с перевязкой пилорической части желудка было показано, что всасывание происходит главным образом в кишечнике. При введении [ $^{14}\text{C}$ ]-вилоксазина собакам в дозе 20 мг/кг в течение 4 дней наибольшая концентрация была обнаружена в почках, печени и желчи. В мозге уровень неизмененного вилоксазина был в 2 раза выше, чем в крови. У крыс содержание в мозге было на  $\frac{1}{3}$  ниже, чем в плазме. При введении вилоксазина собакам в течение 8 нед в дозе 10 мг/кг содержание в плазме составляло 2,24 мкг/мл, а при дозе 30 мг/кг — 8,14 мкг/мл [Case D., 1975]. У человека, так же как и у животных, была установлена связь между дозой вилоксазина и содержанием его в плазме. После однократного приема препарата в дозе 20—80 мг концентрация в плазме равнялась 0,19—0,74 мкг/мл [Kirby M., Turner P., 1974].

Максимальный уровень после однократного приема наблюдался через 1—4 ч. При приеме большими 300 мг в день вилоксазина в течение 3 нед постоянное содержание в крови устанавливалось на 5-й день [Müller-Oerlinghausen B. et al., 1979]. Период «полусуществования» вилоксазина у здоровых людей составляет от 2 до 5 ч (чаще 2—3 ч).



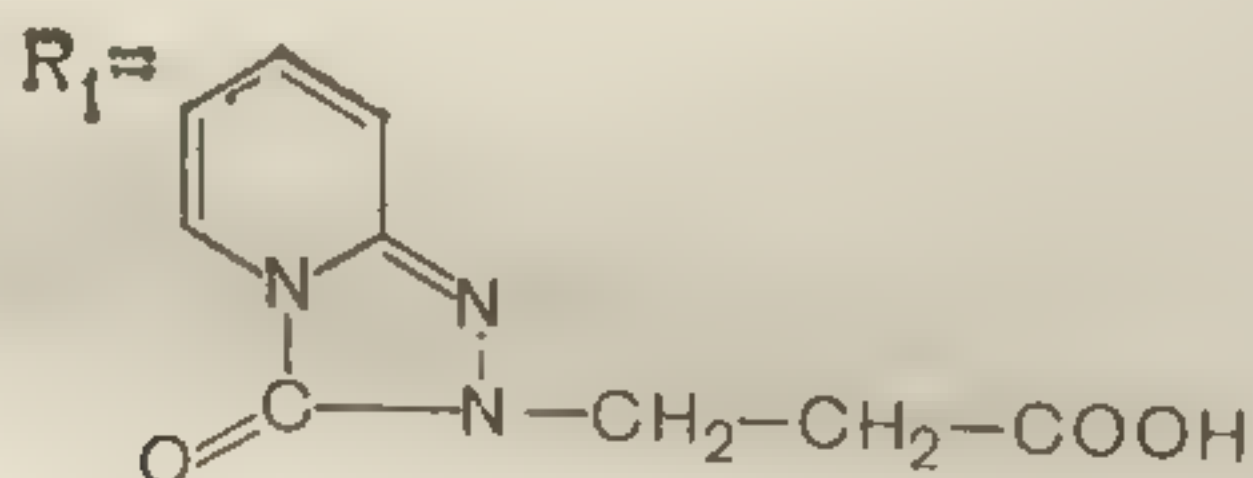
Таблица 23. Основные метаболиты тразодона



Метаболиты тразодона

I.  $R=OH$  и глюкурониды \_\_\_\_\_ крысы, кролики, человек

II.



крысы, кролики

III.  $R_2= \rightarrow O$  \_\_\_\_\_ человек

IV.  $R_3=R_4=OH$  и глюкурониды \_\_\_\_\_ человек

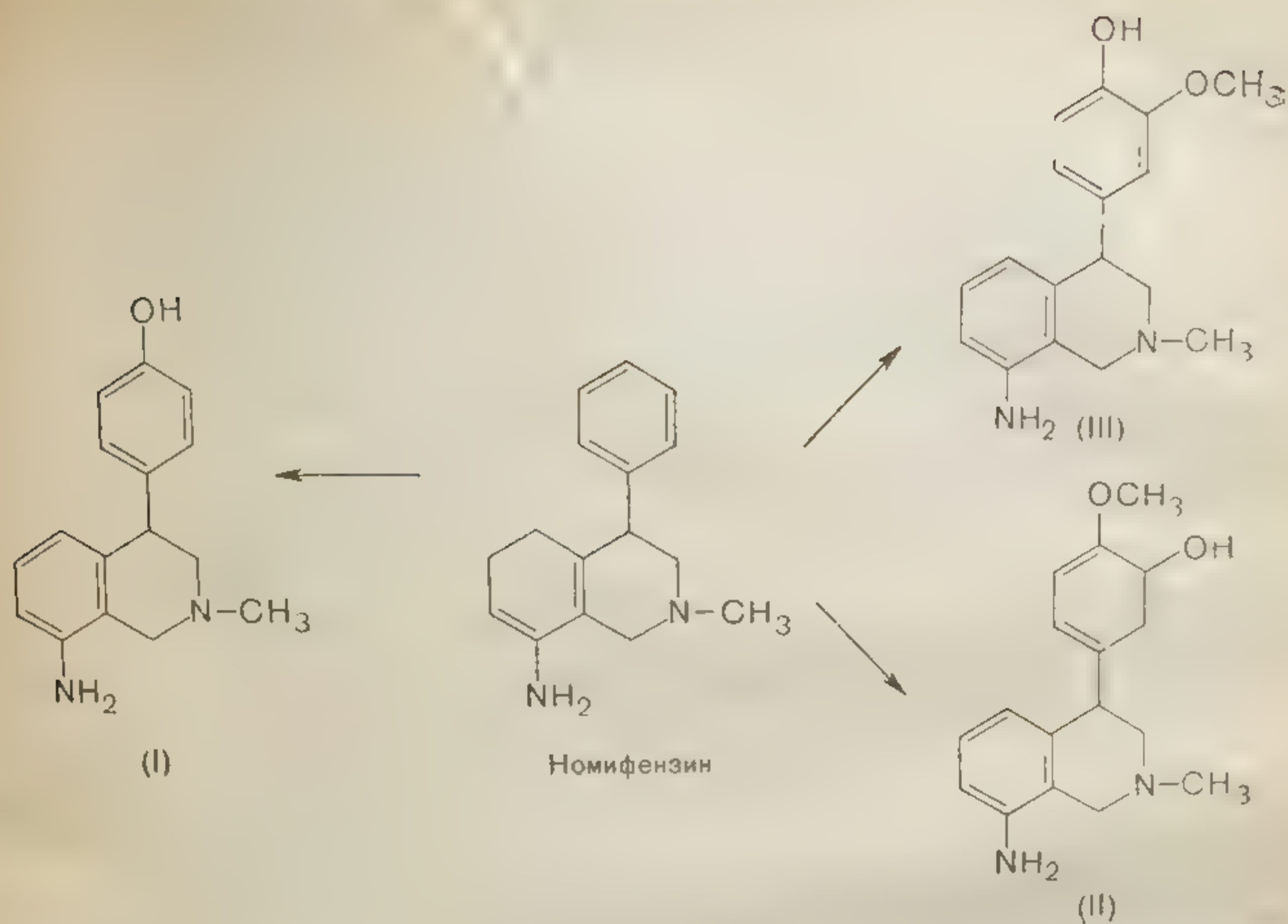
V.  $R_3=H$ ,  $R_4=OH$  и глюкурониды \_\_\_\_\_ человек

Вилоксазин быстро метаболизируется в организме животных и человека. У мышей, крыс, собак и обезьян вилоксазин и его метаболиты выделяются главным образом с мочой. При введении радиоактивного препарата за 24 ч выделяется 90% от введенной дозы. С желчью выводится около 3%. Главный путь метаболизма у крыс это О-деметилирование. При введении крысам внутрь образуется около 73% О-деалкилированного метаболита, у мышей — около 30%. В незначительном количестве эти метаболиты обнаружены у собак и обезьян, у которых вилоксазин выделяется в неизменном виде и в виде гидроксилированного (в фенильном кольце) метаболита, а также в виде конъюгатов. У человека 50% радиоактивности при приеме  $[^{14}C]$ -вилосазина выделяется почками через 6, 8 ч. Через 16 ч обнаруживается около 1%. Препарат выделяется главным образом в виде фенольного метаболита и в виде глюкуронидов и сульфоконъюгатов.

В опытах с номифензином, проведенных на крысах, собаках и обезьянах, показано, что препарат при введении внутрь быстро всасывается и при поступлении в кровь вступает в связь с белками плазмы до 60%. При введении внутрь крысам и собакам в дозе 1 мг/кг через 1 ч после введения концентрация препарата была наибольшей в печени, почках и легких, меньшей



Таблица 24. Схема метаболизма номифензина



в мозге и жировой ткани. При однократном введении содержание в органах и тканях через 24 ч резко снижалось. При повторном введении в дозе 1 мг/кг в течение 10 дней концентрация номифензина была в 3,6 ( $\pm 1,8$ ) раза больше, чем при однократном введении. При внутривенном введении меченого номифензина он через 5 мин определялся в разных органах: больше всего его было в почках, мочевом пузыре, легких, слезных железах и в центральной нервной системе, причем содержание в коре мозга и вилочковой железе было выше, чем в других отделах мозга [Kellner M. et al., 1977].

После введения внутрь радиоактивного номифензина собакам, крысам и обезьянам он обнаружен в моче в следующих количествах: 50% у крыс, 70% у собак, около 90% у обезьян. В выдыхаемом воздухе радиоактивного номифензина обнаружено не было. При повторном введении номифензина количество выделяемого номифензина с мочой оставалось таким же.

В моче и сыворотке животных и человека обнаружены метаболиты, которые образуются при гидроксировании и метоксилировании фенольного кольца (табл. 24). Один метаболит 4-оксифенильное производное номифензина (I) фармакологически активен. Кроме этого метаболита, выявлены: 3-окси-4-метоксиномифензин (II) и 4-окси-3-метоксиномифензин (III). Соотношение метаболитов у разных животных разное [Heptner W. et al., 1978; Kellner M. et al., 1977].

Постоянная концентрация в плазме у больных устанавливается обычно через 5 дней после начала лечения номифензином.



По данным W. Neptner и соавт. (1978), при приеме 100 мг препарата концентрация свободного номифензина была 53 нг/мл. По данным других авторов, после дозы 75 мг содержание самого номифензина и номифензина вместе с продуктами его превращения соответственно составляло от 14 до 53 нг/мл и от 1330 до 2580 нг/мл. У некоторых больных после однократного приема 75 мг через 1—2 ч наблюдалось максимальное повышение содержания номифензина в плазме до 2000—6000 нг/мл, через 8 ч уровень понижался до 200—800 нг/мл. Методом газовой хроматографии обнаружено, что наибольшая концентрация номифензина после приема 50 мг внутрь составляла 93—177 нг/мл [Vreczkey L. et al., 1975]. При дозе номифензина 25 мг 3 раза в день постоянный уровень определялся через 6 ч, после последнего приема и находился в пределах от 5,3 до 17 нг/мл.

Период «полусуществования» номифензина в плазме составляет от 1,6—1,8 до 4 ч. Радиоактивность при введении [ $^{14}\text{C}$ ]-номифензина выделяется у человека в основном ( $\sim 96\%$ ) с мочой в виде свободного и связанного препарата и в небольшом количестве с калом (3,7%). Соотношение номифензина и конъюгатов в моче зависит от pH среды, конъюгаты расщепляются, когда pH ниже 7,1.

Таким образом, полученные в настоящее время данные показывают, что разные антидепрессанты, наиболее широко используемые в медицинской практике, как правило, хорошо всасываются. Они легко вступают в связь с белками плазмы крови, подвергаются метаболическим превращениям; концентрации, создающиеся при соответствующих дозах, обеспечивают их поступление в органы и ткани, в том числе в ткани мозга. В мозг антидепрессанты поступают в значительно меньших количествах, чем в печень, почки, легкие и другие органы, но концентрация в мозге превышает концентрацию в крови. Следует учитывать, что ткани мозга высокочувствительны к психотропным препаратам. Показано (в опытах *in vitro*), что сродство [ $^{14}\text{C}$ ]-имипрамина к белкам срезов мозга человека превышает в 45 раз сродство к белкам плазмы [Potter W. et al., 1978].

По скорости всасывания и поступления в разные органы и ткани разные антидепрессанты различаются между собой. Из изученных антидепрессантов медленнее других всасывается мапротилин.

Образующиеся в процессе превращения антидепрессантов в организме метаболиты обладают различной активностью. Основными процессами метаболизма антидепрессантов являются деметилирование, окисление, образование N-окисей, глюкуронидов и др. Большинство метаболитов менее активны, чем исходные соединения или они совсем лишены активности, вместе с тем отдельные метаболиты оказались весьма активными. Так, основной метаболит имипрамина — дезметилимипрамин, высокоэффективен и получил самостоятельное применение в качестве



антидепрессанта, то же относится к основному метаболиту амитриптилина — дезметиламитриптилину или нортриптилину. Таким образом, физиологические эффекты и лечебное действие, наблюдающиеся при введении в организм имипрамина и амитриптилина, следует рассматривать как суммированное выражение действия самих антидепрессантов и их деметилированных (и других) метаболитов. Важно при этом учитывать, что деметилированные метаболиты, являющиеся вторичными аминами, отличаются от исходных соединений третичных аминов — по особенностям механизма действия. Третичные амины сильнее тормозят обратный нейрональный захват серотонина, а вторичные амины сильнее блокируют захват норадреналина. Изменение процессов метаболического превращения имипрамина, амитриптилина и других антидепрессантов, являющихся третичными аминами, может, таким образом, влиять на характер фармакологического действия и соответственно на терапевтический эффект.

Следует также учесть, что третичные амины в большей степени связываются с белками плазмы, чем соответствующие вторичные соединения.

Активными метаболитами являются и некоторые N-окиси. Так, антидепрессивными свойствами обладает N-окись амитриптилина. 2-Оксидезметилимипрамин не уступает дезметилимипрамину по способности тормозить обратный нейрональный захват моноаминов (серотонина и норадреналина).

Важно отметить, что с действием метаболитов могут быть связаны и токсические эффекты, наблюдающиеся при применении антидепрессантов. Имипрамин и некоторые другие трициклические антидепрессанты оказывают кардиотоксическое действие. Обнаружено, что нарушения функции миокарда вызывает метаболит имипрамина — 2-оксиимипрамин.

Выделяются антидепрессанты из организма главным образом с мочой, что должно учитываться в случае назначения этих препаратов больным с нарушениями выделительной функции почек. Частично элиминация происходит с желчью, кроме того, метаболизм антидепрессантов в значительной степени связан с происходящими в печени ферментативными процессами. Отсюда следует необходимость соблюдения соответствующей предосторожности при назначении антидепрессантов больным с нарушениями функции почек.

В настоящее время нет еще полных данных о фармакокинетике и метаболизме многих антидепрессантов. Полученные данные показывают, однако, что параметры, характеризующие фармакокинетику и метаболизм, имеют важное значение для понимания механизмов действия и для рационального применения антидепрессантов.

Весьма большое значение имеет вопрос о зависимости между терапевтической эффективностью антидепрессантов и их концентрацией в плазме крови.



### в) Концентрация антидепрессантов в плазме крови и терапевтическая эффективность

При назначении одного и того же антидепрессанта в одной и той же дозе больным, страдающим сходными формами депрессий, нередко наблюдается различный терапевтический эффект. Обычно при недостаточной эффективности выбранного для лечения препарата прибегают к увеличению дозы. Однако далеко не всегда это ведет к повышению лечебного эффекта, в то же время нередко появляются или усиливаются побочные явления.

В последние годы для выяснения зависимости между лечебным эффектом антидепрессантов и дозой стали прибегать к фармакокинетическим исследованиям и в первую очередь к определению концентрации препарата в крови. Эти исследования привели к двум весьма важным наблюдениям: 1) концентрация препарата в плазме крови при одной и той же дозе может резко различаться у разных больных и 2) лечебный эффект больше коррелирует с концентрацией в плазме, чем с дозой препарата.

Различия в содержании антидепрессантов в плазме крови у разных больных отмечены многими авторами. При приеме имипрамина в дозе 150 мг в день концентрация колебалась от 80 до 800 нг/мл [Hollin R., 1977], а при приеме 3,5 мг/кг в день — от 95 до 1020 нг/мл [Perel J. et al., 1975]; при приеме нортриптилина в дозе 150 мг в день концентрация в плазме колебалась от 0 до 300 нг/мл [Asberg M., 1978], при приеме мапротилина в той же дозе — от 107 до 892 нг/мл [Angst J., Rothweler R., 1973], доксепина — от 24 до 131 нг/мл.

Эти значительные колебания могут найти объяснение в индивидуальных различиях во всасывании препаратов, их распределении в органах и тканях, особенностях метаболизма и в других генетически обусловленных факторах. У больных пожилого возраста более высокие концентрации антидепрессантов обычно достигаются при применении меньших доз, чем у лиц молодого и среднего возраста.

Что касается зависимости лечебного эффекта от концентрации, то полученные данные не вполне однозначны. В одних исследованиях обнаружены определенные закономерности, в других — закономерных связей между терапевтической эффективностью и концентрацией антидепрессантов в плазме крови не выявлено. Не исключено, что разноречивость данных связана с назначением антидепрессантов больным с разными формами депрессий, с использованием разных методов определения концентрации препаратов; в некоторых исследованиях определялась концентрация свободной фракции препарата, в другой — общее содержание в плазме; не всегда учитывалось соотношение самого препарата и его метаболитов.

Тем не менее многие исследования показывают, что концентрация препарата в плазме коррелирует с терапевтическим



эффектом. Обычно через некоторый срок после начала приема препарата (1—2—3 нед) в плазме крови устанавливается относительно постоянная для данного больного концентрация и начинает проявляться лечебный эффект. Сопоставление данных, полученных у разных больных, позволяет в определенной степени определить границы «терапевтической» концентрации.

Как оказалось, между концентрацией и лечебной эффективностью существуют два типа зависимости: «линейная» и «криволинейная». В первом случае эффект прямо пропорционален (до определенного уровня) концентрации препарата; во втором — оптимальный эффект наблюдается при ограниченных значениях концентраций: малые неэффективны или недостаточно эффективны, средние дают необходимый эффект, а дальнейшее увеличение концентрации приводит к уменьшению активности. Таким образом, существует как бы «терапевтическое окно», в пределах которого препараты оказывают лечебный эффект.

М. Asberg (1974, 1976) при применении нортриптилина обнаружила, что при концентрации в плазме ниже 50 и выше 175 нг/мл препарат малоэффективен и что «терапевтическое окно» для этого препарата находится в пределах 50—140 нг/мл. Автор полагает, что в пределах этих концентраций нортриптилин, достигая мест действия, оказывает свойственный ему специфический эффект, блокируя нейрональный захват моноаминов. При большой же концентрации он оказывает противоположный фармакологический эффект, так как, подобно хлорпромазину, он блокирует рецепторы.

Увеличение концентрации свыше 150 нг/мл не только ослабляет терапевтический эффект, но и повышает опасность кардиотоксического действия и других побочных явлений.

Данные, полученные М. Asberg (1974), подтвердили другие исследователи [Kragh-Sørensen P. et al., 1976]. «Криволинейная» зависимость между концентрацией и действием была обнаружена также для амитриптилина, протриптилина, мнсансерина, номифензина.

«Терапевтическое окно» для амитриптилина находится в пределах 60—220 нг/мл, для мнсансерина — 15—70 нг/мл, для номифензина — 25—75 нг/мл.

«Линейная» зависимость между концентрацией и лечебным эффектом наблюдалась при использовании имипрамина, дезметилимипрамина, кломипрамина.

По данным Р. Donlon (1979), концентрация имипрамина в плазме в 75% случаев коррелирует с терапевтическим эффектом при безбредовых депрессиях и представляет собой S-образную кривую с «плато» при высоких концентрациях (250 нг/мл).

Большинство авторов считает, что оптимальная концентрация составляет для имипрамина 100—250 нг/мл; достижение



концентрации имипрамина 250 нг/мл и отсутствие при этом терапевтического эффекта свидетельствует о неэффективности препарата и нецелесообразности дальнейшего повышения доз. У большинства больных концентрация 100—265 нг/мл достигается при дозе имипрамина 3,5 мг/кг в день.

«Прямолинейная» и «криволинейная» зависимости не являются абсолютными. Они обнаруживаются не во всех случаях и наблюдаются главным образом при эндогенных депрессиях.

Следует учитывать, что на содержание антидепрессантов в плазме может оказывать влияние сопутствующий прием других лекарственных препаратов. Установлено, что фенотиазиновые препараты, галоперидол, опиаты, метилфенидат (меридил) повышают содержание трициклических антидепрессантов в плазме; барбитураты, никотин, алкоголь снижают концентрацию. Эффект связан с конкурентным вытеснением антидепрессанта из связанной с белками фракции, а также с изменением метаболизма; нейролептики тормозят реакцию гидроксилирования в печени, барбитураты вызывают «индукцию» ферментов печени и т. д. Бензодиазепины существенного влияния на метаболизм трициклических антидепрессантов не оказывают [Leuchine D., Ananth J., 1976].

Определение концентрации антидепрессантов в плазме требует применения соответствующей аппаратуры, такой, как спектрофотометры, газофлюориметры, газожидкостные хроматографы и др.; такая аппаратура все шире внедряется в лечебные учреждения. Однако, как считают многие авторы, занимающиеся фармакокинетическими исследованиями, определение концентрации в плазме не всегда является обязательным условием при лечении антидепрессантами. Обычно необходимый лечебный эффект может быть достигнут путем корректирования дозы препарата. Следует, однако, учитывать, что отсутствие лечебного эффекта не всегда означает, что доза недостаточна. При недостаточном эффекте от применения препаратов с «криволинейным» действием следует «стандартную» дозу сначала уменьшить и постепенно ее увеличить, дойти до «терапевтического окна». В случае применения препаратов с «прямолинейным» действием лечебный эффект обычно повышается при увеличении дозы.

Исследование концентрации в плазме особенно целесообразно тогда, когда при обычных дозах не удается достигнуть терапевтического эффекта в течение 2—4 нед от начала приема препарата, а также при плохой переносимости препарата (особенно больными пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями) и в других случаях, когда обычное изменение дозы не дает эффекта и не приводит к снижению тяжелых побочных явлений.

Вопрос о связи между концентрацией антидепрессантов в плазме крови и их терапевтическим эффектом нельзя считать разрешенным. Ряд авторов указывает на необходимость начать лечение больных с назначения относительно больших доз пре-

парата. Г. Я. ...  
возможность ...  
терапию с назначе...  
рованию псевдо...  
после установле...  
к интенсивной те...  
чальной дозой, та...  
стижением максим...  
уровня». Рекоменд...  
(имизина), так же...  
75 мг в день, тем...  
ствии противопока...  
как и в других слу...  
доза 200—250 мг...  
эндогенной депрес...  
Таким образом...  
прессантов, из кот...  
мокинетики, опр...  
ду концентрацией...  
(амитриптилин) —  
что для «оптимал...  
рата назначают д...  
ших, притом прак...

### 3. ... и пример

Основным свой...  
молептическое дей...  
ное настроение. С...  
исчерпывается. К...  
оказывают многог...  
на разные функц...  
темы. Свойства...  
суммы его фарма...  
особенности его д...  
организм в целом...  
При выборе...  
больного, страда...  
но при наличии...  
му учитывать н...  
препарата, но и...  
могут привести...  
димо учитывать...  
кологических и...  
применению, а...  
при сочетании...  
паратами.



паратов. Г. Я. Авруцкий и А. А. Недува (1981) подчеркивают возможность развития адаптации к препарату, если начать терапию с назначения малых доз, что может привести к формированию псевдорезистентности. Авторы рекомендуют сразу же после установления диагноза эндогенной депрессии приступать к интенсивной терапии, что достигается «как достаточной начальной дозой, так и темпом наращивания доз с быстрым достижением максимального, адекватного для данного больного уровня». Рекомендуемая авторами начальная доза имипрамина (имизина), так же как и амитриптилина, составляет не менее 75 мг в день, темп наращивания 25—50 мг в день (при отсутствии противопоказаний), а максимальная доза определяется, как и в других случаях, динамикой состояния больного. Обычно доза 200—250 мг в день является достаточной для остановки эндогенной депрессивной фазы.

Таким образом, врачебный опыт применения двух антидепрессантов, из которых у одного (имипрамин), по данным фармакокинетики, определяется «прямолинейная» зависимость между концентрацией в плазме и лечебным эффектом, а у другого (амитриптилин) — «криволинейная» зависимость, показывает, что для «оптимального» терапевтического эффекта оба препарата назначают для интенсивной терапии в относительно больших, притом практически одинаковых дозах.

### 3. Фармакологические свойства и применение основных антидепрессантов

Основным свойством всех антидепрессантов является их тимомолептическое действие, т. е. способность улучшать подавленное настроение. Однако действие антидепрессантов этим не исчерпывается. Как и другие психотропные препараты, они оказывают многогранное влияние на организм. Они действуют на разные функции мозга и на периферические органы и системы. Свойства каждого антидепрессанта складываются из суммы его фармакологических эффектов, которые определяют особенности его действия на центральную нервную систему и на организм в целом.

При выборе антидепрессанта для лечения определенного больного, страдающего той или иной формой депрессии, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, необходимо помимо учета не только специфического психотропного действия препарата, но и другие его свойства, в том числе те, которые могут привести к нежелательным побочным эффектам. Необходимо учитывать и вытекающие из свойств препарата (фармакологических и токсикологических) противопоказания к его применению, а также осложнения, которые могут возникнуть при сочетании антидепрессанта с другими лекарственными препаратами.



В связи с гетерогенностью депрессий и особенностью их течения у разных больных трудно себе представить, что один какой-либо препарат может быть универсальным, действующим на все виды депрессивных состояний. Каждый вариант депрессии в зависимости от его патогенетической и нозологической сущности требует подбора для каждого больного наиболее соответствующего антидепрессанта с «оптимальным» спектром психотропного действия и общих фармакологических свойств.

Следует учитывать, что антидепрессанты эффективны не у всех больных депрессиями. Эффективность трициклических антидепрессантов варьирует в пределах 65—80% [Аксенова И. О., 1979]. Преодоление резистентности может потребовать увеличения дозы препарата, изменения способа введения (замена перорального приема на парентеральное, особенно медленное внутривенное введение), замены применяемого препарата другим, комбинированного применения препаратов (включая осторожное сочетание трициклических антидепрессантов с ингибиторами МАО, см. с. 157) и другие терапевтические подходы.

Опыт клинической психофармакотерапии показывает, что при эндогенных депрессиях в рамках маниакально-депрессивного психоза наиболее эффективны «типичные» трициклические антидепрессанты — имипрамин, амитриптилин и их ближайшие аналоги («большие» антидепрессанты). Вместе с тем при депрессиях иной нозологии, например при невротических депрессиях, применение этих же препаратов может оказаться безуспешным и даже ухудшить состояние больных в связи со свойствами им нежелательными побочными влияниями (особенно антихолинергическим действием) на вегетативные функции. Они могут оказывать и неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. При психогенных (особенно, при невротических) и соматогенных депрессиях применяют в основном «малые» антидепрессанты с меньшей мощностью тимолептического эффекта, но не оказывающие антихолинергического и кардиотоксического действия. Среди таких препаратов весьма ценным является азафен. Применение при лечении невротических, реактивных и других депрессий имеют ингибиторы МАО.

В группе «малых» антидепрессантов следует разграничивать препараты с седативным (азафен и др.) и стимулирующим (индопан и др.) действием.

Особое место занимает пиразидол, у которого мощное тимолептическое действие, дающее основание для его применения при психотических депрессиях, сочетается при его назначении в меньших дозах с эффективностью при невротических и соматогенных депрессиях.

Следует учитывать, что в зависимости от патогенеза и течения «маскированных» и стертых форм депрессий для их лечения может потребоваться назначение «больших» антидепрессантов.



Относительно большой «набор» современных антидепрессантов дает возможность подбирать препараты наиболее эффективные у данного больного и в случае недостаточной эффективности одного препарата, развития к нему привыкания (адаптации) или появления побочных явлений заменить его на другой, более эффективный и лучше переносимый.

Антидепрессанты находят применение при лечении ряда невроvegetативных и соматических заболеваний, которые в ряде случаев можно рассматривать как проявления «маскированных» депрессий. Имеются данные о применении антидепрессантов у больных, страдающих ишемической болезнью сердца. Устраняя психический компонент, они могут улучшить течение основного заболевания. Необходимо, однако, учитывать, что некоторые антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин и др.) могут оказывать неблагоприятное действие на сердце, в связи с чем они должны назначаться с осторожностью, начиная с малых доз. Особенно целесообразно в этих случаях назначать азафен и только при выраженных психических изменениях применять более сильные «большие» антидепрессанты [Зайцев В. П., 1975; Райский В. А., Касаткина Л. В. и др., 1976; Зайцев В. П., Кольцова Т. И., 1980].

Антидепрессанты эффективны в ряде случаев при болях различного происхождения [Daxelmüller L., 1966; Kocher R., 1978]. Полагают, что этот эффект связан с повышением содержания в мозге серотонина, так как серотонинергические нейроны играют существенную роль в восприятии боли. Нарушения обмена серотонина участвуют в патогенезе мигрени, центральных таламических болей, фантомных болей конечностей и др. [Пидевич И. Н., 1977]. Отмечен анальгетический эффект антидепрессантов при невралгии тройничного нерва. При мигрени от них часто прибегают к применению антидепрессантов. Эффект препаратов объясняют влиянием на содержание в центральной нервной системе серотонина, гистамина и других биогенных соединений. Особую эффективность пизотифена (сантенина) связывают с его выраженной антисеротониновой и антигистаминной активностью [Pichler E. et al., 1970; Вертман Ж., Режас С., 1977]. Не исключено также, что анальгезирующее действие антидепрессантов связано с их тормозящим влиянием на синтез кининов и простагландинов [Kocher R., 1976, 1978].

Анальгезирующий эффект от применения имипрамина и кломипрамина наблюдался у больных с опухолевыми заболеваниями [Gebhardt K. et al., 1969; Monkemeir D., Steffen U., 1970; Deutschman W., 1971].

В ряде случаев применение антидепрессантов дает возможность уменьшить дозы наркотических анальгетиков у больных, страдающих хроническими болями [Kocher R., 1976]. Антидепрессанты нашли также применение для лечения ночного энуреза у детей и подростков. Положительный эффект объясняют глав-



ным образом центральным адренергическим действием [Miller P. et al., 1968; Dische S., 1971]. К антидепрессантам, давшим положительный эффект при энурезе, относится азафен.

Ингибиторы МАО (фенелзин) применяли с успехом при лечении нейродермитов [Friedman S. et al., 1978]: уменьшались зуд, эритема, папулезные высыпания.

#### **А. Фармакологические свойства и применение антидепрессантов, оказывающих ингибирующее влияние на активность моноаминоксидазы**

##### **а) Общие фармакологические свойства антидепрессантов — ингибиторов моноаминоксидазы**

К антидепрессантам — ингибиторам МАО, относятся препараты разных химических групп и разного типа действия. Ипрониазид, иналамид, изокарбоксазид, фенелзин и др. являются производными гидразина; паргиллин является производным пропаргиламина; транилципромин — производным циклопропиламина; индопан — индолилалкиламина. Пиразидол и инказан, также оказывающие ингибирующее влияние на МАО, являются соответственно производными пиразино-индола и пиразино- $\beta$ -карболина, и сиднофен — производным сиднонимина. Ингибитором МАО является также кароксазон — производное бензоксазина.

Основной особенностью всех препаратов этой группы является их ингибирующее влияние на деаминацию моноаминов, что составляет основной элемент механизма их действия. Этим, однако, их действие не исчерпывается. Имеются ингибиторы МАО, не обладающие сколько-нибудь выраженной антидепрессивной активностью. Некоторые антидепрессанты — ингибиторы МАО, тормозят обратный нейрональный захват моноаминов; некоторые оказывают прямое симпатомиметическое действие и т. д.

В определенной степени характер действия препаратов зависит от того, оказывают ли они избирательное действие на МАО типа А или типа Б. Избирательным ингибитором МАО типа А является пиразидол, типа Б — паргиллин. Остальные препараты в той или иной степени ингибируют оба типа моноаминоксидазы.

Разные препараты различаются по длительности действия на МАО. Производные гидразина, пропаргиламина и циклопропиламина вызывают необратимое угнетение МАО и оказывают в связи с этим сильный и продолжительный эффект. Образование нового фермента после его разрушения ингибитором продолжается до 2 нед. Другие препараты (индопан, пиразидол, инказан, сиднофен, кароксазон) вызывают непродолжительное



обратимое ингибирование фермента, активность которого обычно восстанавливается в течение нескольких часов.

Ингибиторы МАО обратимого и необратимого действия оказывают ряд сходных фармакологических эффектов, однако, как правило, ингибиторы необратимого действия значительно более токсичны. Они действуют не только на МАО, но и на другие (неспецифические) ферменты печени. При взаимодействии с другими лекарственными веществами они часто вызывают нежелательные побочные эффекты.

У необратимых ингибиторов МАО угнетение активности фермента является, по всей вероятности, основным звеном в механизме их антидепрессивного действия. У обратимых ингибиторов это влияние следует рассматривать скорее как один из элементов сложного, комплексного механизма действия.

В экспериментах на животных (мышах, крысах) ингибиторы МАО оказывают ряд характерных эффектов. При однократном введении в небольших дозах они не увеличивают двигательной активности, не вызывают стереотипных движений, не обнаруживают увеличения токсичности в условиях группового содержания животных, но в больших дозах или при повторном введении ингибиторы МАО гидразинового типа, транилципромин, индопан и др. оказывают эти фенаминоподобные эффекты.

Ингибиторы МАО уменьшают и даже извращают депрессивные эффекты резерпина и тетрабеназина. На фоне действия ингибиторов МАО резерпин вместо успокоения вызывает повышение двигательной активности, вместо миоза — мидриаз, вместо гипотермии — гипертермию [Машковский М. Д., Трубицина Т. К., 1963; Shore A. et al., 1957].

По влиянию на действие резерпина антидепрессанты — ингибиторы МАО отличаются от антидепрессантов — блокаторов нейронального захвата моноаминов, которые только уменьшают, но не извращают эффекты резерпина и тетрабеназина.

Большее антирезерпиновое действие оказывают неизбирательные ингибиторы МАО и ингибиторы МАО типа А, чем ИМАО типа Б [Maitre L. et al., 1976]. Это действие лучше коррелирует с повышением содержания в мозге серотонина, чем норадреналина [Christmas A. et al., 1972].

Ингибиторы МАО усиливают эффекты фенамина (гиперлокомоцию, стереотипию, гипертермию, групповую токсичность и др.) [Lew C., Iversen S., 1971; Simpson L., 1977], поведенческие эффекты предшественников биогенных аминов: L-дофа и триптофана [Braestrup C. et al., 1975; Green A. et al., 1977], фенилэтиламина.

Важное значение в действии ингибиторов МАО имеет их влияние на периферические эффекты симпатомиметических моноаминов, особенно их способность усиливать прессорное действие непрямодействующих аминов — тирамина, фенилэтиламина, фенамина [Rand M., Trinker F., 1968; Sandler M. et al., 1978].



По различию во влиянии на эти эффекты можно разграничить ингибиторы МАО типа А и типа В. Так, усиление локомоторного действия L-дофа и гипертермического действия 5-окситриптофана у крыс под влиянием неизбирательного ингибитора МАО — транилципромина, и ингибитора МАО типа А — хлоргиллина, отмечалось в течение 48 ч, а при действии ингибитора МАО типа В — депренила, оно практически отсутствовало [Maitre L. et al., 1976].

Действие 5-окситриптофана усиливается ингибиторами МАО типа А, но не ингибиторами МАО типа В. Напротив, ингибиторы МАО типа В (депренил), подавляющий дезаминирование преимущественно фенилэтиламина (ФЭА), усиливал и удлинял стереотипию от ФЭА у крыс [Braestrup C. et al., 1975; Ortman R. et al., 1980]. При сравнительном изучении действия паргиллина, транилципромина, ниламида, депренила на сокращения мигательной перепонки кошки, вызванные разными моноаминами (триптами, тирамин, бензиламин, ФЭА) было показано [Knoll J., 1976], что ингибиторы МАО отличаются количественно и качественно по влиянию на этот эффект. Депренил значительно усиливал действие фенилэтиламина; транилципромин и ниламид были менее активны, паргиллин — еще менее активен, а хлоргиллин даже в больших дозах лишь умеренно усиливал действие фенилэтиламина. В то же время хлоргиллин значительно больше усиливал действие серотонина.

Ингибиторы МАО оказывают гипотензивное действие. Этот эффект особенно выражен у паргиллина, который обычно не применяется как антидепрессант, но используется как антигипертензивное средство. Отмечено также, что ингибиторы МАО способны оказывать коронарорасширяющее действие и улучшать кровоснабжение миокарда [Pletscher A., 1958].

Не исключено, что эффективность ингибиторов МАО при стенокардии связана с накоплением в миокарде серотонина, а возможно — с блокадой передачи болевой импульсации от очага ишемии [Gertner S., 1959; Goldberg L. et al., 1960].

Анальгезирующее действие ингибиторов МАО проявляется при болях различного характера; при невралгиях (невралгии тройничного нерва), при фантомных болях и др.

Ингибиторы МАО, особенно необратимого типа, усиливают действие разных нейротропных и других лекарственных препаратов. Этот эффект может быть связан с угнетением активности МАО и специфической нейротропной активностью ингибиторов МАО. Однако в значительной мере он объясняется угнетением неспецифических ферментных систем печени, участвующих в инаktivации лекарственных соединений. С этим связана также возможность увеличения токсичности и развития нежелательных побочных явлений при комбинированном применении ингибиторов МАО с другими лекарственными препаратами.

При одностороннем применении (п) удалось усилить рожных при применении дезориентации, а иногда и явлениями. Этот эффект высвобождается и в рецепторах. тилдофа или экспериментальнике применялось гал. ингибитором дофа возможно, в св. лина).

Ингибитор коза, в частности потонический барбитурат может разнота, рвота эффекта, что на ферменты ley J., 1973].

При сочетании гетиками в ный тремор лексов. Пр тологическов Л. Н.,

Ингибитор инсулина и мии связана стимуляция также по этим риск

Что касается МАО и т тании воз психомотор Однако в с осторож комбинация МАО.



При одновременном применении ингибиторов МАО с нейролептиками (производными фенотиазина и бутирофенона) наблюдалось усиление экстрапирамидных расстройств, развитие судорожных припадков и возникновение делирия. Одновременное применение ингибиторов МАО и резерпина сопровождается дезориентацией, резким возбуждением, транзиторной гипертонией, а иногда и гипертоническими кризами, тахикардией и другими явлениями [Гурович И. Я., Кельмишкейт, 1964; Кудрин А. И., 1977]. Этот эффект может объясняться тем, что норадреналин, высвобождаемый резерпином из нервных окончаний, не разрушается и вызывает чрезмерную стимуляцию адренергических рецепторов. Одновременный прием ингибиторов МАО и  $\alpha$ -метилдофа или симпатомиметических аминов приводит в условиях эксперимента к сильному и длительному возбуждению. В клинике применение ингибиторов МАО совместно с метилдофа вызывало галлюцинации [Stokes G., 1976]. В случае применения ингибиторов МАО вместе с клофелином, октадином или метилдофа возможно увеличение гипотензивного действия (по-видимому, в связи с усилением центрального действия норадреналина).

Ингибиторы МАО несовместимы со средствами общего наркоза, в частности с фторотаном, так как возможны тяжелые гипотонические кризы. При взаимодействии ингибиторов МАО с барбитуратами обычно наблюдается усиление их действия и может развиваться интоксикация: атаксия, головокружение, тошнота, рвота, головная боль. Возможно, однако, и ослабление эффекта, что связано со сложным влиянием ингибиторов МАО на ферменты печени, метаболизирующие барбитураты [Stockley J., 1973].

При сочетании ингибиторов МАО с наркотическими анальгетиками возможны психомоторное возбуждение, генерализованный тремор, угнетение дыхания, повышения сухожильных рефлексов. При применении диазепама действие МАО на психопатологическую картину ослабевает [Вартамян Ф. Е., Герчиков Л. Н., 1980].

Ингибиторы МАО усиливают гипогликемические эффекты инсулина и сульфаниламидных препаратов. Усиление гипогликемии связано с изменением секреции адреналина и с прямой стимуляцией продукции инсулина. Ингибиторы МАО могут также потенцировать эффекты ганглиоблокаторов, увеличивая этим риск ортостатического коллапса.

Что касается комбинированного применения ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов, то при таком сочетании возможны гипертонические кризы, тремор, головная боль, психомоторное возбуждение [Mandel M., Klerman G., 1978]. Однако в последние годы при лечении резистентных депрессий с осторожностью (только в условиях стационара) применяют комбинацию трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО.



При лечении ингибиторами МАО, особенно необратимого действия, следует исключить из рациона пищевые продукты (копчености, сыры, вина и др.), содержащие тирамин. В обычных условиях тирамин разрушается моноаминоксидазой кишечника и печени. При ингибировании МАО тирамин накапливается и, достигая нервных окончаний, высвобождает норадреналин, что может привести к повышению артериального давления и гипертоническим кризам. Тяжелые случаи гипертонических кризов (так называемого сырного феномена) наблюдались у больных, принимавших транилципромин. Одновременно с ингибиторами МАО не следует также назначать лекарства, содержащие прессорные симпатомиметические амины (эфедрин, фенамин и др.).

Нельзя при лечении ингибиторами МАО принимать алкогольные напитки, так как замедляется обмен алкоголя и усиливается его токсическое действие.

К другим возможным осложнениям при лечении ингибиторами МАО следует также отнести постепенно развивающуюся ортостатическую гипотензию.

Перечисленные побочные явления характерны главным образом для наиболее сильно действующих, необратимых ингибиторов МАО (ипрониазад, транилципромин и др.), одновременно ингибирующих активность других ферментов. В настоящее время из «типичных» необратимых ингибиторов МАО в медицинской практике используются лишь отдельные, наименее токсичные (ниаламид и др.). Несмотря на возможные побочные эффекты, они продолжают применяться, так как в ряде случаев они высоко эффективны. При осторожном применении этих препаратов и правильном выборе доз риск осложнений может быть значительно снижен.

В связи с тем что ингибирование МАО является одним из важных путей воздействия на нейромедиаторные процессы мозга, продолжается поиск новых менее токсичных антидепрессантов, обладающих антимоноаминоксидазной активностью. Современные данные о множественности МАО (см. с. 25) позволяют рассчитывать на возможность получения новых эффективных препаратов избирательного действия с меньшими побочными эффектами.

Новыми антидепрессантами, вызывающими непродолжительное обратимое ингибирование МАО, малотоксичными являются оригинальные отечественные препараты пиразидол и инказан.

#### б) Антидепрессивные препараты, ингибирующие моноаминоксидазу

В СССР из ингибиторов МАО — производных гидразина, в качестве антидепрессанта используется ниаламид. Ранее применявшийся ипрониазид, а также транилципромин из группы циклопропиламинов исключены из номенклатуры лекарственных



ных препаратов. Паргиллин используется преимущественно как антигипертензивное средство. За рубежом из производных гидразина широко применяется фенелзин. Проведенное в последние годы подробное изучение этого препарата и других ингибиторов МАО показывает, что терапевтическая эффективность ингибиторов МАО коррелирует со степенью ингибирования активности фермента. Препараты должны для этого назначаться в относительно больших дозах. D. Robinson и соавт. (1978) считают, что назначение фенелзина следует начать с дозы 1 мг/кг (всего 60—75 мг) в день. С. Pare (1979) полагает, что суточная доза для изокарбоксазида должна составлять 30—60 мг. Уменьшение активности фермента (определяют активность МАО в тромбоцитах) должно быть не менее 80%. У больных, у которых при лечении фенелзином в течение 6 нед в дозе 60 мг в день, снижение активности МАО в тромбоцитах было менее 80%, эффект наблюдался у 44% больных, при понижении активности МАО свыше 80% у 68%, а при уменьшении свыше 90% у 79% больных [Robinson D. et al., 1978].

Ингибиторы МАО наиболее эффективны при невротических, реактивных, тревожных депрессиях и других неэндогенных формах депрессий, а также при агорафобии. При эндогенных депрессиях применяют обычно трициклические и другие (новые) антидепрессанты.

Имеются данные о возможности применения ингибиторов МАО в сочетании с трициклическими антидепрессантами при резистентных к обычной терапии случаях биполярных и униполярных форм эндогенных депрессий [Ananth J., Puskin R., 1974; Robinson D. et al., 1978; Pare C., 1979]. Учитывая возможность развития побочных явлений, необходимо при комбинированном применении ингибиторов МАО с другими антидепрессантами соблюдать осторожность.

Случаи малой эффективности антидепрессантов группы гидразина (фенелзина и др.) чаще наблюдаются у больных с повышенной способностью к ацетилированию (у «быстрых инактиваторов»).

**Ниаламид** (Nialamidum, Новазид, Нупедал, Ниамид, Espril, Niamid, Niamin, Niaquitil, Nidralen, Psicodisten, Sorgex).

Химическое название: 1-[2-(бензилкарбамоил)этил]-2-изоникотиноилгидразин<sup>1</sup>.

В СССР синтез препарата осуществлен в Новокузнецком химико-фармацевтическом институте и назван новазидом.

Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде.

Фармакологическое изучение ниамида показало, что препарат малотоксичен, оказывает выраженный противорезерпинный эффект (табл. 25).

<sup>1</sup> Формулы препаратов приведены в таблицах (см. с. 26).



В дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно ниаламид сразу после введения увеличивает длительность снотворного действия гексобарбитала у мышей более чем в 2 раза. В это время он вызывает торможение МАО печени на 100% (через 10 мин после введения), но еще не изменяет активности МАО мозга. Торможение МАО мозга на 100% наступает через 1—4 ч [Laroche J., Brodie B., 1960].

Таблица 25. Соотношение токсичности и активности ниаламида, ипрониазида и фенелзина (по И. П. Лапину, М. Л. Самсоновой, 1969).

Опыты на белых мышах; дозы в мг/кг внутрибрюшинно

Препарат	ЛД <sub>50</sub>	Дозы, полностью тормозящие МАО мозга	Дозы, снимающие птоз и гипотермию, вызванные резерпином	Отношение ЛД <sub>50</sub> к эффективной дозе
Ниаламид	820	15	15	55
Ипрониазид	640	100	50	6—12
Фенелзин	135	10	10	13

При токсичных дозах ниаламида (200—500 мг/кг внутрибрюшинно) у мышей усиливается двигательная активность, появляются стереотипные движения, подергивания, тремор, судороги и т. д. Эти явления отмечаются спустя 2½—3 ч после введения ниаламида и в эти же сроки в мозге мышей увеличивается содержание серотонина более чем на 300%, норадреналина на 50%, без изменения содержания дофамина. Н. Cogodi (1966), J. Buus Lassen, Squires R. (1976) считают, что гипер-активность, вызванная ниаламидом (200 мг/кг), обусловлена активацией серотонинергической системы мозга.

Подобно другим ингибиторам МАО, ниаламид усиливает действие предшественников моноаминов и непрямодействующих аминов (прессорные реакции). Ниаламид не уменьшает тремора и гипотермии у мышей, вызываемых треморином, что может быть свидетельством отсутствия у него центральной антихолин-ергической активности.

В психиатрической практике ниаламид применяют главным образом при неглубоких депрессиях различных нозологических форм, сочетающихся с вялостью, заторможенностью, безынициативностью, а также как психоаналептик (энергезатор).

Ниаламид превосходит имипрамин по стимулирующему действию, но уступает ему по тимолептической активности.

Назначают ниаламид обычно внутрь. Лечение начинают с дозы 50—75 мг/сут (лучше в два приема — утром и днем, во избежание бессонницы), при необходимости дозу постепенно увеличивают на 25—50 мг/сут до получения лечебного эффекта. Обычно суточную дозу доводят до 200—350 мг. В некоторых случаях сразу начинают с назначения 150—200 мг в день. В ре-



зистентных случаях суточную дозу увеличивают при необходимости до 800 мг и более.

При возможности целесообразно определять степень ингибирования активности МАО в тромбоцитах<sup>1</sup>.

Нналамид применяют также в неврологической практике при лечении невралгий тройничного нерва и других болевых синдромов. Иногда нналамид назначают больным стенокардией, прием препарата может уменьшить частоту и интенсивность приступов стенокардии. Принимают по 0,025 г 2—3 раза в день. Курс лечения 2—4—6 нед.

При применении нналамида возможны сухость слизистых оболочек полости рта, беспокойство, бессонница, головная боль, колебания артериального давления, запоры, задержка мочеиспускания.

Препарат противопоказан при нарушениях функции печени и почек, при тяжелых поражениях сердца, судорожных припадках. Не следует назначать препарат ажитированным больным. При развитии в процессе лечения нналамидом стойкого нарушения сна, усиления тревоги, маниакального состояния уменьшают дозу или временно прекращают прием препарата.

Непосредственно после применения нналамида (и одновременно с ним) обычно не назначают трициклические антидепрессанты и другие ингибиторы МАО. Необходим перерыв в течение 2—3 нед для восстановления активности МАО. Одновременно не следует назначать также резерпин (и раунатин) во избежание возбуждения.

Следует учитывать, что, подобно другим ингибиторам МАО, нналамид потенцирует эффекты барбитуратов, анальгетиков, местных анестетиков, гипотензивных и других препаратов, поэтому комбинированное применение должно проводиться (при необходимости) с осторожностью.

Форма выпуска: таблетки по 25 мг.

**Пиразидол** (Pyrazidolum, международное название: пирлиндол, Pirlindole). Химическое название: 2,3,3а,4,5,6-гексагидро-8-метил-1Н-пиразино[3,2,1-j,k]карбазола гидрохлорид.

Светло-желтый со слабым зеленоватым оттенком кристаллический порошок, малорастворим в воде.

Пиразидол отличается от известных антидепрессантов по химической структуре и по механизму действия. Он оказывает ингибирующее влияние на активность МАО и влияет на нейрональный захват моноаминов. Препарат является избирательным ингибитором МАО типа А. Он ингибирует дезаминирование серотонина, норадреналина, дофамина и в меньшей степени дезаминирование тирамина. На дезаминирование 2-фенилэтиламина влияния практически не оказывает [Машковский М. Д.

<sup>1</sup> Подробное описание способов применения антидепрессантов см.: Г. Я. Авруцкий и А. А. Недува. Лечение психически больных. — М.: Медицина, 1981.



и др., 1981]. Пиразидол более избирательно действует на МАО мозга по сравнению с МАО печени.

Субстратная и тканевая избирательность действия может в определенной мере объяснить высокую антидепрессивную активность и хорошую переносимость препарата. Действие пиразидола на МАО носит обратимый характер.

Активность МАО мозга после воздействия пиразидола нормализуется через 24 ч, а печени — через 6 ч [Машковский М. Д. и др., 1975]. В дозах 10—40 мг/кг (подкожно) пиразидол повышает содержание норадреналина в больших полушариях мозга крыс (через 2 ч после введения) на 34—52%, в дозе 40 мг/кг препарат повышает также содержание серотонина на 44% и уменьшает уровень 5-ОИУК на 30—40%. В использованных дозах пиразидол практически не влияет на уровень дофамина.

По данным Т. А. Бельтюковой (1980), пиразидол оказывает активное влияние на катехоламинную систему организма и в первую очередь на дофаминергическую. В дозе 50 мг/кг через 1 ч после введения он увеличивает концентрацию дофамина в среднем мозге, гипоталамусе и крови экспериментальных животных. Концентрация ДОФУК при применении пиразидола как в дозе 10 мг/кг, так и в дозе 50 мг/кг возрастает в среднем мозге и снижается в гипоталамусе. Содержание норадреналина под влиянием использованных доз пиразидола существенно не менялось.

Наряду с торможением окислительного дезаминирования моноаминов пиразидол также тормозит обратный захват норадреналина и серотонина синапсами мозга крыс, хотя этот эффект проявляется при больших концентрациях пиразидола — 500 мкМ [Машковский М. Д. и др., 1976; Авдулов Н. А., Майсов Н. И., 1981].

На пресинаптическое высвобождение норадреналина (в срезах больших полушарий мозга крыс) пиразидол влияет мало [Долженко А. Т., Комиссаров И. В., 1980].

Возможно также, что пиразидол оказывает угнетающее влияние на ГАМКергические системы мозга. Непрямым свидетельством этого является наблюдение, что диазепам — активатор ГАМКергической системы, защищает от судорог, вызываемых пиразидолом в токсических дозах [Martorana P. et al., 1979].

К специфическим «местам связывания» (рецепторам) трициклических антидепрессантов в тканях мозга пиразидол имеет слабое сродство. Он мало влияет на связывание тканями мозга ( $^3\text{H}$ )-имипрамина [Raisman R. et al. 1980].

Как и другие антидепрессанты, пиразидол уменьшает депрессивные эффекты резерпина и тетрабеназина, усиливает центральное действие фенамина и L-дофа, усиливает прессорные эффекты норадреналина, серотонина, тирамина и фенилэтиламина у наркотизированных собак. В зависимости от доз

пиразидол  
ротонин  
тремор  
риптоф  
встряхи  
пиразид  
котизир  
ного ро  
нином.  
связать  
негатив  
напtiche  
противо  
на особ  
парат не  
эффекто  
усилива  
тическое  
снимает  
ными [Mashkov  
1979].  
В опы  
водой [«  
дол оказ  
уменьша  
Сравн  
вами «ти  
тимого д  
моноамин  
ется от т  
действию  
ский М.  
Он втрое  
менее т  
действия  
чем у имн  
у транил  
1979]. В о  
ную актив  
действие  
ливают их  
на пирази  
торных и  
не уменьш  
действие с  
творного д  
от имипра  
1975 а, б;  
и.



пиразидол оказывает как серотонинопозитивное, так и антисеротониновое действие. В небольших дозах он потенцирует тремор и встряхивания головой у мышей, вызываемые 5-окситриптофаном, а в больших усиливает тремор, но подавляет встряхивания и уменьшает гипотермию. Как уже указывалось, пиразидол усиливает прессорную реакцию на серотонин у наркотизированных собак, но уменьшает сокращения изолированного рога матки крысы и отек лапы крысы, вызванные серотонином. Серотонинопозитивную активность пиразидола можно связать с ингибирующим МАО типа А эффектом, а серотонинонегативную, вероятно, с блокирующим действием на постсинаптические серотониновые рецепторы. Наличие этих двух противоположных эффектов у пиразидола может сказываться на особенностях его психофармакологического действия. Препарат не снимает апоморфиную гипотермию, он не уменьшает эффектов холинергических веществ (не уменьшает или даже усиливает оксотрениновую гипотермию). Уменьшая каталептическое действие резерпиноподобных веществ, пиразидол не снимает каталепсию, вызываемую фенотиазиновыми производными [Машковский М. Д., Андреева Н. И., 1975а, б; 1981; Mashkovsky M., Andrejeva N., 1981; Martorana P., Nitz R.-E., 1979].

В опытах с иммобилизацией крыс, помещенных в цилиндр с водой [«тест отчаяния» по R. Porsolt и соавт. (1977)], пиразидол оказывает действие, характерное для антидепрессантов, уменьшая длительность «иммобилизации».

Сравнение фармакологических свойств пиразидола со свойствами «типичного» неизбирательного ингибитора МАО необратимого действия — транилципромина и блокатора захвата моноаминов — имипрамина показало, что пиразидол отличается от того и другого антидепрессанта. По антирезерпиновому действию пиразидол или не уступал имипрамину [Машковский М. Д., Андреева Н. И., 1975 а, б] или превосходил его. Он втрое менее активен транилципромина, но при этом и втрое менее токсичен. Продолжительность противорезерпинового действия пиразидола ( $T_{50}=137$  мин) оказалась вдвое большей, чем у имипрамина ( $T_{50}=69$  мин) и примерно вдвое меньшей, чем у транилципромина ( $T_{50}=229$  мин) [Martorana P., Nitz R.-E., 1979]. В отличие от имипрамина пиразидол усиливает судорожную активность триптамина и 5-окситриптофана и прессорное действие тирамина, но в отличие от транилципромина он усиливает их в значительно меньшей степени. От транилципромина пиразидол отличается также тем, что не усиливает локомоторных и температурных реакций на ФЭА. То, что пиразидол не уменьшает оксотрениновую гипотермию и каталептическое действие фенотиазиновых производных, не пролонгирует снотворного действия этанола и гексобарбитала, отличает его и от имипрамина и от транилципромина [Машковский М. Д. и др., 1975 а, б; Martorana P. et al., 1979 а, б].



Пиразидол является малотоксичным препаратом. На сердечно-сосудистую систему он оказывает значительно менее выраженное действие, чем имипрамин [Зайцева К. А., 1977].

Фармакологические и нейрхимические исследования показывают, что пиразидол, обладая антимонаминоксидазной активностью, отличается от «типичных» ингибиторов МАО и является антидепрессантом с новым спектром психофармакологической активности.

При клиническом изучении [Авруцкий Г. Я. и др., 1975; Урсова Л. Г., 1975; Руденко Г. М. и др., 1978; Бабаян Э. А. и др., 1978] пиразидол оказался весьма активным антидепрессантом нового типа действия. Пиразидол обладает широким спектром антидепрессивной активности.

Применение пиразидола при депрессивных состояниях у больных маниакально-депрессивным психозом, шизофренией с аффективными расстройствами, инволюционным психозом, соматогенным психозом и другими психическими заболеваниями (в том числе при невротической и реактивной депрессиях) показало, что он оказывает тимолептическое действие, сочетающееся с регулирующим влиянием на центральную нервную систему: более отчетливым стимулирующим — при заторможенных депрессиях, и умеренным седативным — при тревожных. Лечебный эффект наступает начиная с 4—7-го дня от начала лечения.

Г. Я. Авруцкий и А. А. Недува (1981) указывают, что по антидепрессивной активности пиразидол сравним с имипрамином и амитриптилином и относится к числу «больших» антидепрессантов. Имеются также данные, что пиразидол наиболее эффективен при лечении неглубоких депрессий и депрессий средней тяжести [Веселовский В. В. и др., 1981]. При лечении больных депрессиями с адинамией и заторможенностью было отмечено улучшение у 73% больных, получавших пиразидол, он превосходил по активности амитриптилин (30% больных с улучшением), мапротилин (63%) и тразодон (25%). При тревожных депрессиях пиразидол (65% больных с улучшением) уступал по активности амитриптилину (85%), несколько уступал мапротилину (73%) и был сходен с тразодоном (62,5%) [Руденко Г. М., Музыченко А. И., 1978]. По данным В. В. Веселовского и др. (1981), седативное действие пиразидола проявляется позднее его антидепрессивного и стимулирующего действия, что в ряде случаев у больных тревожной депрессией может вызвать ухудшение состояния. Авторы считают целесообразным в первые дни лечения назначать пиразидол с фенотепамом (противотревожный препарат бензодиазепинового ряда).

Положительной особенностью пиразидола является его хорошая переносимость больными. Отсутствие холинолитических побочных эффектов, наблюдающихся, как правило, при применении имипрамина, амитриптилина и ряда других антидепрессантов, позволяет широко применять пиразидол у больных с сома-



тической патологией, при нарушениях сердечной деятельности, при глаукоме, аденоме предстательной железы и других заболеваниях, у физически ослабленных лиц, в том числе у людей пожилого и старческого возраста. При необходимости можно назначать пиразидол в сочетании с нейролептиками, транквилизаторами и другими препаратами.

Назначают пиразидол внутрь, начиная с 50—75 мг в день в два приема с постепенным повышением дозы на 25—50 мг, доводя до 150—300 мг в день. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 400 мг. По достижении терапевтического эффекта лечение продолжают индивидуально.

Пиразидол обычно хорошо переносится. Редко при повышенной чувствительности возможны небольшая сухость полости рта, потливость, тремор рук, тахикардия, тошнота, головокружение. Эти явления быстро проходят при уменьшении дозы. Не рекомендуется назначать пиразидол при острых воспалительных заболеваниях печени, при заболеваниях кроветворной системы. В связи с антимонаминоксидазной активностью препарата следует учитывать возможность повышенной реакции на симпатомиметические амины в случае их введения больному во время лечения пиразидолом.

Выпускается пиразидол в виде таблеток по 25 и 50 мг.

**Инказан** (Incazanum, международное название: Метралиндол, Metralindole).

Химическое название: 3-метил-8-метокси-3Н,1,2,5,6-тетрагидропиразино[1,2,3—ab]-β-карболина гидрохлорид.

Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде.

Инказан, подобно пиразидолу, является четырехциклическим соединением. Механизм действия инказана выяснен неполностью. Он оказывает кратковременное блокирующее действие на активность МАО [Васильевых Л. Г. и др., 1979] и тормозит обратный захват серотонина синапсомозга. В концентрации 50 мкМ угнетает захват серотонина на 70% [Авдулов Н. А., Майсов Н. И., 1981].

По фармакологическим свойствам инказан имеет сходство с пиразидолом, но отличается некоторыми особенностями [Андреева Н. И., Машковский М. Д., 1980]. Инказан оказывает отчетливый противорезерпиновый эффект, потенцирует действие фенамина, L-дофа, DL-5-окситриптофана, прессорные эффекты тирамина, фенилэтиламина. По всем этим показателям инказан несколько менее активен, чем пиразидол. Инказан не оказывает антихолинергического действия, не обладает кардиотоксическим действием. Инказан и пиразидол сходны по токсичности. Инказан отличается от пиразидола по влиянию на центральные эффекты ФЭА (гиперлокомоцию, гипертермию и др.). Инказан в дозе 50 мг/кг (внутрь) усиливает эти эффекты ФЭА, в то время как пиразидол в этой дозе практически на них не влияет. Лечебное действие инказана складывается из тимоаналептического эффекта (среднего уровня) со стимули-



рующим компонентом [Матвеев В. Ф., Прокудин В. Н. и др., 1979].

Применяют инказан при депрессиях различного генеза. Препарат наиболее эффективен при невротических, а также при нерезко выраженных реактивных и органических депрессиях и при депрессиях иного происхождения с преобладанием гипо- и анергических расстройств, при вялоапатических, адинамических депрессиях, депрессиях с заторможенностью, астенодепрессивных состояниях. При этих формах депрессий применение инказана дает выраженный лечебный эффект.

При глубоких депрессиях инказан менее активен.

Назначают инказан внутрь в дозах от 50 до 300 мг/сут (в 2—3 приема).

Инказан хорошо переносится. Отсутствие холинолитического действия позволяет применять его у больных, которым противопоказаны антидепрессанты, обладающие холинолитической активностью (при глаукоме, гипертрофии предстательной железы и др.).

Выпускается в таблетках по 25 мг.

Индопан (Indorapum). Химическое название:  $\alpha$ -метилтриптамина гидрохлорид.

Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде.

Относится к группе индолилалкиламинов и по фармакологическим свойствам имеет сходство с триптамином и фенамином. Вызывает непродолжительное обратимое ингибирование МАО, увеличение двигательной активности, повышение артериального давления, сокращение третьего века. По сравнению с фенамином оказывает менее сильное стимулирующее действие и менее постоянное активирующее влияние на биоэлектрическую активность мозга. Уменьшает депрессивное и гипотермическое действие резерпина. Как и другие ингибиторы МАО, усиливает действие триптамина, обнаруживает феномен «групповой» токсичности [Машковский М. Д., Трубицына Т. К., 1963; Рощина Л. Ф., Машковский М. Д., 1963; Трубицына Т. К., Машковский М. Д., 1965; Горкин В. З. и др., 1967].

Лечебная психотропная активность индопана выражается в стимулирующем эффекте, сочетающемся с умеренным тимолептическим действием.

Применяют индопан при вялости, апатии, заторможенности, астениях различного генеза и при нетяжелых депрессиях с заторможенностью. Препарат особенно эффективен при астенодепрессивных, астено-ипохондрических состояниях, при различных проявлениях шизофренического аффекта.

Назначают внутрь, начиная с 5—10 мг в день с дальнейшим увеличением дозы до 30—40—60 мг/сут. По достижении положительного эффекта дозу через 1—1½ нед постепенно снижают. Как правило, действие индопана развивается быстро. Уже в первые дни лечения он вызывает у больных стимуляцию, улучшение настроения, повышение работоспособности.



Обычно индопан хорошо переносится. Однако при больших дозах или индивидуальной повышенной чувствительности возможны перевозбуждение, бессонница, повышение артериального давления. При передозировке может возникнуть гипоманиакальное состояние. При ажитированной депрессии и депрессивно-параноидных состояниях препарат противопоказан.

Принимать индопан (во избежание бессонницы) следует в первую половину дня.

Учитывая, что препарат является ингибитором МАО при его применении следует исключать из рациона пищевые продукты (копчености, сыры и др.), которые могут содержать тирамин и другие моноамины.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 5 и 10 мг.

**Сиднофен (Sydnophenum).** Химическое название: 3-( $\beta$ -фенилизопропил)-сиднонимина гидрохлорид.

Белый мелкокристаллический порошок, легко растворимый в воде.

Сиднофен является оригинальным отечественным антидепрессантом. По химической структуре и отдельным фармакологическим свойствам он имеет элементы сходства с фенамином и фенелзином, вместе с тем он отличается от этих препаратов.

Сиднофен оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему, повышает рефлекторную возбудимость, облегчает оборонительные и пищевые условные рефлексы, вызывает активацию биоэлектрической активности мозга. Он оказывает кратковременное, обратимое ингибирующее влияние на активность МАО. Фенелзин в отличие от сиднофена длительно и необратимо инактивирует МАО.

Сиднофен и фенелзин усиливают эффекты 5-окситриптофана, однако это действие сиднофена заканчивается значительно раньше, чем действие фенелзина. Сиднофен усиливает эффекты  $\beta$ -фенилэтиламина (гиперлокомоцию, гипертермию, «групповую» токсичность), что свидетельствует о неизбирательном антимонаминоксидазном действии препарата. По сравнению с фенамином сиднофен меньше стимулирует двигательную активность, больше усиливает прессорное действиенорадреналина [Альтшулер Р. А. и др., 1972].

В спектре психотропного действия сиднофена сочетается стимулирующее действие с антидепрессивным влиянием, которое выражается в вызываемом препаратом повышении настроения.

Основными показаниями к применению сиднофена являются астенические, астено-депрессивные, депрессивно-ипохондрические, апатические и другие невротические и неврозоподобные состояния.

Назначают сиднофен внутрь, начиная с 5—10 мг в день, при необходимости постепенно повышают дозу до 20—30 мг, а в отдельных случаях до 60—70 мг в день. По достижении терапевтического эффекта дозу постепенно снижают.



При применении препарата возможны повышение артериального давления, головная боль, боли в области сердца; дозу в этих случаях уменьшают. Во избежание бессонницы принимают препарат в первую половину дня.

Препарат противопоказан больным с тревожно-депрессивными состояниями. Не следует назначать его одновременно с другими ингибиторами МАО.

Выпускается в таблетках по 5 мг.

## Б. Фармакологические свойства и применение «типичных» трициклических и «атипичных» антидепрессантов

### а) Общие фармакологические свойства трициклических антидепрессантов — ингибиторов нейронального захвата моноаминов

К «типичным» трициклическим антидепрессантам относят имипрамин (названный в СССР имизинном), дезметилимипрамин, кломипрамин, амитриптилин, нортриптилин и некоторые другие препараты. В эту же группу входят оригинальные отечественные антидепрессанты азафен и фторацизин.

Основной нейрхимической особенностью препаратов этой группы является их способность тормозить обратный захват моноаминов в пресинаптические нервные окончания. По выраженности и избирательности блокирующего действия на обратный захват разных моноаминов трициклические антидепрессанты значительно различаются между собой.

Определенные различия имеются также в фармакологических свойствах этих препаратов. Большинство препаратов этой группы оказывает антирезерпиновое действие. К ним относятся имипрамин, дезметилимипрамин, дибензепин, мелитрацен, ноксиптилин, нортриптилин, амитриптилин и др.

Они уменьшают депрессивные эффекты резерпина (гиполокомоцию, явления синхронизации на ЭЭГ, кататонию, гипотермию, птоз, гипотензию и др.). Наибольшее антирезерпиновое действие отмечается у дезметилимипрамина и дибенземина [Gyermek L., 1967; Dixon A. et al., 1977].

Имипрамин, дезметилимипрамин, нортриптилин, мелитрацен и др. уменьшают депрессивные эффекты фенотиазиновых нейролептиков (гиполокомоцию, угнетение ориентировочной активности, кататонию и др.) [Boissier J., Simon P., 1964; Möller N. et al., 1966]. Имипраминоподобные препараты противодействуют депрессивным эффектам клонидина (гиполокомоции, снижению ориентировочной активности, гипотермии, синхронизации ЭЭГ, гипотензии и др.) [Медведев Б. А., Машковский М. Д., 1980; Zwieten P. et al., 1975; Voigtlander et al., 1978; Kostowski W., Malatynska E., 1980]. Они уменьшают вызываемую клонидином агрессивность у мышей и крыс, однако при хроническом введении антидепрессанты усиливают клонидиновую агрессию [Maj J. et al., 1979].



Имипрамин и его аналоги удлиняют действие снотворных и наркотических веществ. У амитриптилина эта способность наиболее выражена, в то время как дезметилимипрамин, дибензепин и ноксиптилин менее других указанных соединений усиливают действие снотворных веществ [Лапин И. П., 1963; Theobald W. et al., 1964, 1965, 1967].

Имипрамин и его аналоги уменьшают гипотермию, вызываемую большими дозами апоморфина (свыше 5 мг/кг), и практически не влияют на гипотермию от меньших доз апоморфина, но усиливают (особенно при хроническом введении) другие эффекты апоморфина: гиперлокомоцию, стереотипию, агрессивность [Menge H. et al., 1971; Schelkunov E., 1977; Delini-Stula A. et al., 1979; Zebrowska-Lupina L. et al., 1980].

Имипрамин, дезметилимипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин, дибензепин, мелитрацен, ноксиптилин и др. усиливают стимулирующие эффекты фенамина (гиперлокомоция, стереотипия, десинхронизирующее действие на ЭЭГ, гипертермия и др.) [Лапин И. П. и др., 1962; Рощина Л. Ф., 1976; Theobald W. et al., 1964, 1967; Gyermek L., 1967]. Фенаминопотенцирующий эффект у амитриптилина проявляется в меньшей степени, чем у остальных указанных соединений. Они усиливают также токсичность нохимбина [Lapin I. P., 1980] и эффекты L-дофа (гиперлокомоция, стереотипия, агрессивность и др.) [Everett G., 1967; Molander L. et al., 1976].

Имипрамин, дезметилимипрамин, амитриптилин и другие перечисленные выше антидепрессанты оказывают влияние также на эффекты серотонинергических веществ, но их действие неоднозначно. Наряду с усилением центральных эффектов 5-окситриптофана (тремор, встряхивания головой и др.), которое наиболее отчетливо проявляется у кломипрамина, а затем у имипрамина [Щелкунов Е. Л., 1979; Ortmann R. et al., 1980; Ross S. et al., 1972], они обнаруживают и антисеротониновый эффект. Так, в больших дозах они подавляют феномен встряхивания головой и гипотермию, вызванные 5-окситриптофаном, подавляют флексорный рефлекс задней конечности, усиленный серотонинергическими веществами (ЛСД, фенфлурамин, квипазином), а также гипертермическое действие этих веществ, уменьшают прессорный эффект серотонина у крыс с разрушенным спинным мозгом и др. [Щелкунов Е. Л., 1970, 1979; Corne S. et al., 1963; Maj J. et al., 1976, 1977; Fuxe K. et al., 1977].

Антисеротониновое действие наиболее выражено у амитриптилина [Möller N. et al., 1966]. Имипрамин и родственные ему соединения усиливают прессорное действие норадреналина у наркотизированных собак, кошек и у крыс с разрушенным спинным мозгом, а также сокращение мигательной перепонки крыс и кошек, вызываемое моноаминами. Наибольшую активность по этому показателю обнаруживают дезметилимипрамин и ноксиптилин [Sabelli H. et al., 1960; Sigg E. et al., 1963; Dixon A. et al., 1977].



Прессорные эффекты непрямодействующих аминов (тирамина и др.) имипраминоподобные вещества в отличие от ингибиторов МАО уменьшают [Kaumann A. et al., 1966; Bonaccorsi A. et al., 1966].

Все перечисленные антидепрессанты и из них в большей степени амитриптилин обладают антихолинергической активностью, как центральной, так и периферической. У дезметилимипрамина, дибензепина и ноксиптилина антихолинергические свойства выражены в меньшей степени.

Дезметилимипрамин в отличие от остальных соединений вызывает увеличение двигательной активности у мышей [Halliwell G. et al., 1964; Gyermek L., 1967], т. е. обладает стимулирующим компонентом действия. У амитриптилина, напротив, наиболее выражен транквилизирующий компонент, который проявляется усилением действия снотворных веществ, подавлением оперантного поведения, уменьшением двигательной активности [Herr F. et al., 1961; Gyermek L., 1967]. Амитриптилин обладает также наиболее выраженным антисеротониновым, противогистаминным и антихолинергическим действием.

Имипрамин и остальные из указанных выше антидепрессантов по фармакологическому профилю занимают среднее положение между дезметилимипрамином и амитриптилином.

Амитриптилин меньше, чем имипрамин, влияет на обратный захват разных моноаминов [Randrup A., Braestrup C., 1977; Кое В., 1976], но превосходит имипрамин по противосеротониновому, противогистаминному и антихолинергическому действию.

Обладая столь же сильным тимолептическим действием, что и имипрамин, амитриптилин клинически отличается от него более выраженным седативным и противотревожным эффектом. Существует мнение [Crow T., 1978; Snyder S., Yamataga H., 1977; Golds P. et al., 1980] о наличии корреляции между противосеротониновой, противогистаминной и антихолинергической активностью и седативным и противотревожным эффектом препаратов при их лечебном применении. Это подтверждается и для других трициклических «антидепрессантов — седатиков» — хлорпротиксена, тримепримина, доксепина, опипрамола, фторацизина, азафена. Эти препараты оказывают слабое блокирующее действие на обратный захват моноаминов или совсем его не оказывают [Авдулов Н. А., Майсов Н. И., 1981; Carlsson A., Waldeck B., 1965; Buus Lassen J. et al., 1975; Randrup A., Braestrup C., 1977]. Но все они обнаруживают сильное противосеротониновое и/или противогистаминное и все, кроме азафена, антихолинергическое действие [Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., 1981; Julou L. et al., 1961; Metyšova I. et al., 1963; Theobald W. et al., 1964, 1965; Votava L. et al., 1965; Pinder R. et al., 1977; Maj J. et al., 1977].

Наличие у большинства «типичных» трициклических антидепрессантов антихолинергической активности следует учиты-



вать в связи не только с особенностями их психотропного действия, но и с вызываемыми ими побочными действиями. Из-за антихолинергической активности эти антидепрессанты могут оказывать мидриатическое действие, расслаблять гладкую мускулатуру, уменьшать секрецию желез и оказывать другие эффекты, свойственные холинолитикам. Тропизм трициклических антидепрессантов к мускариновым рецепторам коррелирует с их мидриатическим действием [Snyder S., Yamamita H., 1977]. Следует учитывать, что мидриатический эффект антидепрессантов и другие сопутствующие эффекты могут быть связаны не только с их влиянием на холинергические рецепторы, но и с усилением адренергической стимуляции, обусловленной торможением трициклическими антидепрессантами обратного нейронального захвата катехоламиновых медиаторов.

Проведенные нами исследования [Полежаева А. И., Машковский М. Д., 1981] показали, что из трициклических антидепрессантов наиболее сильное мидриатическое действие (в опытах на белых мышах) оказывает фторацзин, затем следуют амитриптилин, доксепин, имипрамин, дибензепин. Азафен на диаметр зрачка практически не влияет.

В связи с мидриатическим действием трициклических антихолинергических антидепрессантов обсуждается вопрос об их применении у больных глаукомой [Reid J. et al., 1976]. Вопрос касается главным образом закрытоугольной (с узким углом) формы глаукомы. При открытоугольной форме повышенное сопротивление оттоку внутриглазной жидкости связано с изменениями в трабекулярной сети и относительно мало зависит от величины зрачка. При закрытоугольной форме расширение зрачка может вызвать обострение и острый приступ глаукомы, в связи с чем применение антидепрессантов, обладающих антихолинергическим действием, при этой форме глаукомы абсолютно противопоказано [Гольдовская И. Л., 1974]. При открытоугольной форме применение таких антидепрессантов может проводиться, но под наблюдением врача.

Антихолинергическое действие антидепрессантов в сочетании с повышением адренергической активности на уровне периферических рецепторов может привести к угнетению двигательной активности желудочно-кишечного тракта и развитию запоров, которые в ряде случаев, особенно у лиц пожилого возраста, могут принять тяжелый характер, вплоть до развития копростаза и адинамического илеуса. Запоры являются частым осложнением при применении амитриптилина и имипрамина. Они могут также вызывать понижение тонуса сфинктеров пищевода и желудка с развитием дисфагии и ахалазии. Как правило, трициклические антидепрессанты вызывают уменьшение саливации и сухость в полости рта — ксеростомию. У здоровых людей амитриптилин уменьшает слюноотделение на 72%, дезипрамин, доксепин и имипрамин на 56—60%. Ксеростомия может привести к изменению бактериальной флоры в полости рта и к



развитию кариеса зубов [Winer J., Bahn S., 1967; Bassuk E., Schoonover S., 1978]. Описаны случаи паротита при применении амитриптилина.

Для уменьшения сухости в полости рта пытались применять пилокарпин; имеются, однако, данные о том, что он может ослабить терапевтическое действие антидепрессантов.

Имипрамин и амитриптилин могут также вызывать понижение тонуса мочевого пузыря и задержку мочеотделения. Задержка мочи может наблюдаться уже при суточной дозе имипрамина 25 мг. Особенно опасно применение трициклических антихолинэргических антидепрессантов у больных пожилого возраста с гипертрофией предстательной железы. Задержка мочи отмечена у новорожденного, мать которого во время беременности принимала по 100 мг нортриптилина в день.

Все указанные побочные явления отсутствуют при применении азафена, который является препаратом трициклического строения, но не оказывает антихолинэргического действия.

Относительно часто трициклические имипраминоподобные антидепрессанты оказывают кардиотоксическое действие. Влияние этих антидепрессантов на сердце не полностью объяснено. Часть осложнений (например, синусовая тахикардия) связана с антихолинэргической активностью. Тормозя обратный захват норадреналина, антидепрессанты этой группы вызывают повышение его содержания в тканях, что может привести к повышению частоты сердечных сокращений. Периферическая вазодилатация может иметь место в связи с блокирующим влиянием на  $\alpha$ -адренорецепторы. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов вызывает урежение сердечных сокращений, поэтому начальная тахикардия может сменяться брадикардией [Rasenack U., Gattenlöhner W., 1976].

Имипрамин и аналогичные антидепрессанты могут оказывать прямое действие на миокард, способствуя электролитическим нарушениям (нарушения содержания калия, кальция и натрия). Полагают также, что изменения ЭКГ, вызываемые этими препаратами, являются отражением электрофизиологических нарушений, касающихся трансмембранного потенциала.

Кардиотоксическое влияние этих антидепрессантов изучалось в эксперименте на изолированных органах и на целых животных. В опытах с изолированным предсердием морской свинки и изолированной полоской сердца крысы имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, нортриптилин в концентрации 1—10 мкг/мл уменьшают частоту и амплитуду спонтанных сокращений.

На изолированном предсердии морской свинки при трансмуральной стимуляции вначале отмечалась стадия уменьшения частоты сердечных сокращений, имеющая холинэргическую природу (она снималась атропином), затем следовала стадия учащения сокращений, блокируемая пропранололом [Greef K., Wag-



ner L., 1969; Maltk R. et al., 1979]. При внутривенном введении имипрамина, дезипрамина и амитриптилина в дозе 5 мг/кг в 1 мин наркотизированным крысам наблюдались уменьшение частоты и силы сокращений сердца и нарушение проведения возбуждения. У наркотизированных кошек имипрамин в дозе 1 мг/кг (в вену) увеличивал работу сердца и поглощение миокардом кислорода и вызвал повышение объемной скорости кровотока. При дозах 5—10 мг/кг длительно уменьшались кровоток и сердечный выброс, угнеталась сократительная функция сердечной мышцы и развивалась гипотензия [Чичканов Г. Г., 1977].

Нарушения предсердно-желудочковой проводимости и нарушения ритма имели место у кошек, кроликов и собак [Зайцева К. А., 1977; Moccetti T. et al., 1971]. Изменения ЭКГ, вызываемые имипраминоподобными антидепрессантами, свидетельствуют в первую очередь о преобладании нарушений проводимости над расстройствами возбудимости [Fournier E. 1975].

При интоксикации имипрамином и амитриптилином как в эксперименте, так и в клинике нарушается атриовентрикулярная и внутрижелудочная проводимость.

У больных, получавших имипрамин или амитриптилин (200—250 мг в день) изменялись зубцы  $T_1$  и  $T_2$  и высота отрезка  $ST$ . Изменения были более выражены при применении амитриптилина, чем имипрамина. Эти изменения исчезли после отмены препаратов и, по всей вероятности, связаны с нарушением калиевого баланса. Большие дозы трициклических антидепрессантов могут вызывать атриовентрикулярную блокаду [Moccetti T. et al., 1971; Page C., 1976].

В эксперименте и в клинике «типичные» трициклические антидепрессанты могут вызывать артериальную гипотензию, но могут развиваться и гипертонические кризы [Stokes G., 1976].

Все побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы чаще наблюдаются при использовании указанных трициклических антидепрессантов в больших дозах. В обычных терапевтических дозах эти препараты относительно редко вызывают побочные эффекты. Они более выражены у людей, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также у пожилых.

В связи с возможным развитием пароксизмальной предсердной тахикардии не следует назначать указанные антидепрессанты одновременно с препаратами, усиливающими функцию щитовидной железы.

К другим побочным явлениям, которые могут возникнуть при применении имипраминоподобных антидепрессантов, можно отнести неврологические и психические расстройства (бессонница, головная боль, тремор конечностей и головы, дискинезии, явления паркинсонизма, учащение припадков у больных эпилепсией).



При применении антидепрессантов со стимулирующим типом действия могут развиваться маниакальные состояния [Сokolova Б. В., Заичкина Г. С., Руденко Г. М., 1967; Schneegen J., Kamman D., 1979]. Психические и вегетативные расстройства (тревога, беспокойство, потливость, рвота и др.) отмечаются при внезапной отмене трициклических антидепрессантов [Авруцкий Г. Я. и др., 1974].

В связи с возможными неврологическими и психическими расстройствами следует проявлять осторожность (давать только в условиях стационара) в случае одновременного назначения трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО (см. с. 157). Одновременно с трициклическими антидепрессантами не следует назначать барбитураты (последние могут ускорить биотрансформацию и ослабить действие антидепрессантов).

#### б) «Типичные» трициклические антидепрессивные препараты

Из «типичных» трициклических антидепрессантов в СССР и за рубежом наиболее широко используются имизин (имипрамин, мелипрамин) и амитриптилин (триптизол). Находят также применение и некоторые другие препараты. В последние годы в практику вошли отечественные оригинальные трициклические препараты азафен и фторацизин.

**Имизин** (Imizinum, Имипрамин, Мелипрамин, Antideprin, Deprimin, Deprinol, Dinaprin, Eurgramin, Imipramin, Melipramin, Surplix, Tofranil и др.).

Химическое название: 5-(3-диметиламинопропил)-иминодибензила гидрохлорид.

Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде.

Имизин (имипрамин) является основным «типичным» трициклическим антидепрессантом. Он оказывает выраженное блокирующее действие на обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина.

Фармакологические свойства имизина в значительной степени сходны со свойствами других «типичных» антидепрессантов. Наиболее выраженным фармакологическим выражением действия имизина является антирезерпиновая активность (уменьшение или снятие блефароптоза, гипотермии, кататонии и других эффектов, вызываемых резерпином), адренопотенцирующая (усиление действия норадреналина, фенамина, L-дофа), антисеротониновая (уменьшение встряхиваний головы и гипотермии у мышей, вызываемых 5-окситриптофаном; уменьшение прессорного действия серотонина у крыс с разрушенным спинным мозгом) и антихолинергическая (уменьшение спазмогенного действия ацетилхолина на изолированном отрезке кишки кролика, мидриатический эффект, уменьшение центральных эффектов холиномиметиков и др.) [Машковский М. Д., Полежаева А. И., 1959; Полежаева А. И., Машковский М. Д., 1981; Dornenjoz R., Theobald W., 1959; Corne S. et al., 1963].



Давно  
наз  
МАС  
есса  
мст  
епрес

СССР  
ипра-  
также  
годы  
еские

прин.  
мин.  
оди.  
де.  
ри-  
ло-  
е-

е-  
ан-  
нем  
нь-  
тх  
я

НТИ-  
мини  
рес-  
ным  
ного  
кро-  
офек-  
жае-  
Do-



При высоких дозах у больных с индивидуальной непереносимостью и у лиц старческого возраста могут возникать делириозные эпизоды, состояние спутанности, гипоманиакальные и маниакальные состояния; в этих случаях прекращают лечение и при необходимости назначают нейролептики. Лечение лиц старческого возраста рекомендуется начать с назначения препарата в уменьшенных дозах.

При депрессивно-тревожных состояниях применение имизина может усилить тревогу, возбуждение, возможно обострение бреда и галлюцинаций.

Препарат противопоказан при острых заболеваниях печени, почек, кроветворных органов, при закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, сахарном диабете, при нарушениях проводимости сердца. Не следует назначать препарат женщинам в первые 3 мес беременности. Обычно имипрамин не назначают одновременно с ингибиторами МАО. В случаях, когда при резистентных формах депрессий считают такое сочетание целесообразным, необходимо проводить тщательное наблюдение за состоянием больного.

При применении имипрамина ослабляется действие некоторых антигипертензивных веществ, в частности клофелина.

Форма выпуска: таблетки по 25 и 50 мг и ампулы по 2 мл 1,25% раствора (25 мг).

**Амитриптилин** (Amitriptylinum, Триптизол, Adepril, Atriptal, Damilen, Elatrol, Elavil, Horizon, Laroxyl, Proheptadien, Redomex, Saroten, Triptizol, Tryptanol).

Химическое название: 5-(3-диметиламинопропилиден)-10, 11-дигидродибензоциклопентена гидрохлорид.

Обладает сильными тимолептическими свойствами и относится к группе «больших» антидепрессантов. Тимолептическое действие сочетается с отчетливым седативным эффектом.

По нейрохимическим и фармакологическим свойствам отличается от имипрамина тем, что оказывает менее выраженное блокирующее влияние на обратный нейрональный захват моноаминов и меньшее противорезерпиновое действие. Адренопотенцирующий эффект амитриптилина менее постоянен, чем у имипрамина, но он превосходит имипрамин по антисеротониновому, противогистаминному и антихолинэргическому действию [Полежаева А. И., Машковский М. Д., 1981; Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., 1981; Vernier V. et al., 1962; Fuxe K. et al., 1977].

Применяют амитриптилин главным образом при эндогенных депрессиях. Он особенно эффективен при тревожно-депрессивных состояниях: уменьшает тревогу, ажитацию и собственно депрессивные проявления. Применение амитриптилина не сопровождается обострением бреда, галлюцинаций и другой продуктивной симптоматики, что может иметь место при лечении антидепрессантами — стимуляторами (имипрамин и др.).

Лечебный эффект обычно наблюдается через 4—7—10 дней, иногда и через 3—4 нед от начала лечения.



Назначают амитриптилин внутрь, внутримышечно или в вену. Внутрь принимают, начиная с 50—75 мг в день, затем дозу постепенно увеличивают на 25—50 мг до получения антидепрессивного эффекта. Обычно суточная доза составляет 150—250 мг, при тяжелых депрессиях — 300 мг и более. После получения лечебного эффекта дозы постепенно снижают. В тяжелых случаях или когда введение внутрь невозможно амитриптилин вводят в вену или мышцы в дозах 25—50 мг 4 раза в день. После наступления лечебного эффекта переходят к приему препарата внутрь.

Амитриптилин обычно лучше переносится, чем имизин. В связи с седативным эффектом он не нарушает сна и его назначают на протяжении дня и перед сном. Прием препарата в вечерние часы способствует улучшению сна. За рубежом выпускается пролонгированная лекарственная форма амитриптилина (таблетки, медленно высвобождающие препарат), которая специально рекомендуется для назначения в вечерние часы больным депрессией с нарушением сна.

В связи с холинолитическим действием амитриптилин может вызывать сухость в полости рта, расширение зрачков, нарушение аккомодации, задержку мочеиспускания. Кроме того, возможны сонливость, головокружение, тремор рук, нарушение сердечного ритма, аллергические реакции.

Амитриптилин, подобно имизину, противопоказан при узкоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, атонии мочевого пузыря, острых заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой декомпенсации, нарушениях проводимости сердца.

Выпускается в таблетках, содержащих по 25 мг и в ампулах по 2 мл 1% раствора.

Дамилена малеинат (*Damileni maleinas*) — аналог амитриптилина, отличающийся от амитриптилина тем, что является не гидрохлоридом, а малеинатом.

По фармакологическим свойствам, показаниям и противопоказаниям к применению и побочным эффектам не отличается от амитриптилина, но в связи с большей относительной молекулярной массой назначается в несколько больших суточных дозах. Обычные дозы для приема внутрь — начиная с 75 мг (по 0,25 мг 3 раза в день) до 0,15—0,3—0,4 г/сут.

Азафен (*Azaphen*, Азаксазин, Дизафен, *Azaxazin*, *Dizaphen*, международное название: Пипофезин, *Pipofezinum*).

Химическое название: 2-(4-метил-1-пиперазинил)-10-метил-3,4-дизафеноксазина дигидрохлорид.

Кристаллический порошок желтовато-зеленого цвета; легко растворим в воде.

Обладает фармакологическими свойствами, характерными для трициклических антидепрессантов [Машковский М. Д., Полежаева А. И., 1969; Машковский М. Д. и др., 1969].

Он вызывает четкое усиление эффектов фенамина (стереотипии, гипертермии, групповой токсичности, десинхронизации



ЭЭГ), оказывает значительное центральное и периферическое противосеротониновое действие: вызывает уменьшение встряхиваний головы у мышей при введении 5-окситриптофана, а в опытах на наркотизированных кошках и крысах уменьшает прессорный эффект серотонина.

Оказывает также антагонистическое действие при каталепсии у крыс, вызванной производными фенотиазина. Антирезерпиновое действие у азафена проявляется менее отчетливо. Препарат значительно увеличивает продолжительность снотворного действия барбитуратов.

От амитриптилина, имипрамина и ряда других трициклических антидепрессантов отличается отсутствием антихолинергического (центрального и периферического) действия; не вызывает мидриаза.

Особенностью психотропного действия азафена является сочетание тимолептического и транквилизирующего эффектов. Препарат одновременно влияет на депрессию и сопровождающую ее тревогу и беспокойство [Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1981].

По силе тимолептического действия азафен уступает имизину и амитриптилину. Он наиболее эффективен при депрессиях средней тяжести, особенно при состояниях, протекающих со снижением настроения в сочетании с астенической и другой невротической симптоматикой, в том числе при аффективных нарушениях в виде раздражительности, эмоциональной лабильности, склонности к колебаниям настроения и др. В связи с отсутствием холинолитического действия и хорошей переносимостью азафен находит широкое применение у больных с сопутствующими соматическими заболеваниями, у лиц пожилого и старческого возраста. Препарат может широко использоваться в амбулаторных условиях. При необходимости его можно назначать в сочетании с другими препаратами.

Назначают внутрь, начиная с 20—50 мг/сут. Обычно суточная доза составляет 150—200 мг.

Азафен хорошо переносится. Отсутствие мидриаза и других побочных явлений антихолинергического характера подтверждены клиническими наблюдениями [Авруцкий Г. Я., Вертоградова О. П., 1973].

В отдельных случаях при приеме азафена возможны головокружение, тошнота, рвота, при уменьшении дозы эти явления проходят.

Выпускается в таблетках по 25 мг.

Дезметилимипрамин (Desmethyylimipraminum, Desipramin, Norimipramin, Pertofran, Sertofren, Nebril, Norgran и др.).

Химическое название: 5-(3-монометиламинопропил)-иминодобензила гидрохлорид.

По структуре отличается от имипрамина тем, что является вторичным амином.



Оказывает преимущественное блокирующее действие на обратный захват норадреналина, меньше блокирует захват серотонина.

По спектру фармакологической активности близок к имипрамину, но оказывает более сильное антирезерпиновое, адренопотенцирующее и антисеротониновое действие, вместе с тем обладает меньшей антихолинергической активностью [Corne S. et al., 1963; Theobald W. et al., 1964].

По психотропной активности близок к имипрамину. Применяется главным образом для лечения эндогенных депрессий, оказывает тимолептическое действие, увеличивает работоспособность и активность, уменьшает тревогу. Назначают также при инволюционной депрессии, при депрессивных состояниях, сопровождающих соматические заболевания. Начальная доза внутрь 25—75 мг в день, затем до 150—200 мг (иногда до 400 мг) в сутки. По достижении устойчивого терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшают. Лицам пожилого и старческого возраста препарат назначают в меньших дозах.

При необходимости препарат вводят в первые дни внутримышечно в дозе 25—50—100 мг/сут.

Побочные явления — в основном такие же, как при применении имипрамина, но выражены в меньшей степени.

Выпускается в таблетках и капсулах по 25 и 50 мг и в ампулах по 1 мл 2,5% раствора (25 мг).

**Кломипрамин** (Clomipraminum, Анафранил, Anafranil, Chlogimipraminhydrochlorid, Monochlogimipraminhydrochlorid).

Химическое название: 3-хлор-5-(3-диметиламинопропил)-10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепина гидрохлорид.

Сильно блокирует обратный нейрональный захват серотонина, в меньшей степени — норадреналина. Менее активен, чем имипрамин; по антагонизму с резерпином и тетрабеназином, по сходно с имипрамином и амитриптилином усиливает прессорную реакцию на норадреналин (у наркотизированных крыс), тремор у мышей, вызванный 5-окситриптофаном; оказывает периферическое антисеротониновое действие. Сравнительно с имипрамином и амитриптилином обладает меньшей антихолинергической активностью [Theobald W. et al., 1967; Dixon A. et al., 1977]. Особенностью психотропного действия кломипрамина является высокая тимолептическая активность с менее выраженным, чем у имипрамина стимулирующим компонентом. Применяют при различных формах депрессий, включая эндогенные депрессии, психотические с преобладанием заторможенности, при атипичной, невротической, ипохондрической депрессиях.

Препарат эффективен при глубоких, затяжных депрессиях. В отличие от имипрамина не обостряет страха и тревоги. Эффект наступает относительно быстро (начиная со 2—4-го дня).

Обычно назначают внутрь по 25 мг 3 раза в день; при необходимости дозу повышают до 50 мг и более 3 раза в день. При тяжелых депрессиях вводят внутривенно 25—50 мг (медленно)



до 200 мг. По достижении терапевтического эффекта переходят на прием препарата внутрь.

Побочные эффекты сходны с теми, которые имеют место при применении имизина, но они выражены слабее. Противопоказания такие же, как и для имизина.

Выпускается в капсулах по 10, 25 и 50 мг и в ампулах по 2 мл 1,25% раствора (25 мг).

**Нортриптилин** (Nortriptylinum, Desitriptylin, Desmethyramitriptylin, Allegron, Aventil, Arentyl, Noritren).

Химическое название: 5-(3-монометиламинопропилиден: 5Н-дibenzo[a,d]-1,4-циклогептадиена гидрохлорид.

Нортриптилин является дезметильным производным амитриптилина. Оказывает более выраженное блокирующее действие на обратный нейрональный захват норадреналина.

Обладает большей, чем амитриптилин антирезерпиновой и антитетрабеназиновой активностью, большим адренопотенцирующим действием, однако уступает по этим показателям дезметилимипрамину.

Антисеротониновое и антихолинергическое действие выражены у нортриптилина меньше, чем у амитриптилина, но по антихолинергической активности нортриптилин превосходит дезметилимипрамин [Möller N. et al., 1966; Theobald W., 1970].

Нортриптилин оказывает тимолептическое действие, сочетающееся со стимулирующим эффектом. По силе тимоаналептического действия близок к имизину и амитриптилину. Наиболее эффективен при лечении неглубоких и средней тяжести депрессий с явлениями заторможенности. Эффект нортриптилина наступает быстро: моторная заторможенность начинает исчезать со 2—5-го дня, а выравнивание настроения примерно через неделю. При депрессиях с тревожным компонентом у больных может усиливаться страх и тревога и в этих случаях следует добавлять нейролептики, так как седативное и анксиолитическое действие у нортриптилина отсутствует.

Назначают внутрь от 20—40 до 100 мг в день. При необходимости в первые дни препарат вводят внутримышечно (30—40 мг в день).

Побочные явления и противопоказания в основном такие же, как у имипрамина.

Выпускается в таблетках и капсулах по 10 и 25 мг и в ампулах по 5 мл 0,2% раствора (по 10 мг).

**Мелитрацен** (Melitracen, Траусабун, Adaptol, Melixeran, Metraxil, Dixegan, Trausabun, Thymeol).

Химическое название: 5-(3-диметиламинопропилиден)-10,10-диметил-9,10-дигидроантрацен.

Препарат оказывает антирезерпиновое и антитетрабеназиновое действие и сходен по активности с нортриптилином [Möller N. et al., 1966]. Мелитрацен, подобно нортриптилину и амитриптилину, усиливает прессорное действие норадреналина у крыс с разрушенным спинным мозгом и уменьшает прессор-



ную реакцию на серотонин. По антихолинэргическому действию мелитрацен превосходит нортриптилин и приближается к амитриптилину.

Антидепрессивное действие сочетается у мелитрацена со стимулирующим и седативным, причем успокаивающее влияние обнаруживается лишь при начальных малых или высоких дозах. Стимулирующий эффект проявляется при назначении средних доз.

Наличие одновременно стимулирующего и седативного компонента в действии мелитрацена отличает его от других антидепрессантов — имипрамина, амитриптилина и др.

Применяют мелитрацен при депрессиях как с явлением заторможенности, так и при депрессиях тревожных и ажитированных. Наличие стимулирующего компонента проявляется в оживлении интеллектуальной деятельности, но в то же время может усиливаться тревога и провоцироваться продуктивная шизофреническая симптоматика. Седативный эффект проявляется в нормализации сна, ощущении общего успокоения.

Терапевтический эффект мелитрацена отмечается между 10-м и 21-м днем лечения, а первые признаки улучшения наступают через 3—7 дней. Начальные дозы обычно составляют 25 мг или 50 мг 3 раза в день. В дальнейшем терапевтическими дозами являются 100—300 мг в день.

Побочные эффекты при применении мелитрацена выражены нерезко, отмечается сухость в полости рта, нарушение аккомодации, потливость, усталость, тремор, нарушение мочеиспускания.

Противопоказания к применению такие же, как и для других трициклических антидепрессантов.

Выпускается в таблетках по 25 и 50 мг.

**Досулепин** (Dosulepinum, Протиаден, Dothiepin, Prothiaden).

Химическое название: 5-(3-диметиламинопропилиден)-10,11-дигидро-добенз[b,f]тиепин.

Является серусодержащим аналогом амитриптилина. По сравнению с амитриптилином менее активен по фармакологическим свойствам. Он оказывает меньшее, чем амитриптилин, противорезерпиновое действие, но обладает противосеротониновым и противогистаминным эффектом. Заметно удлиняет снотворный эффект тиопентала [Metyšova et al., 1963]. Тимолептическое действие сопровождается у досулепина седативным эффектом, но по силе тимолептического и седативного действия он уступает амитриптилину.

Основными показаниями к применению являются депрессии с тревогой, страхом. Более показан для лечения атипичных и тревожно-ипохондрических депрессий.

Обычно назначают по 25 мг 3 раза в день с постепенным повышением до 50 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 450 мг.



Побочные явления — сухость в полости рта, нарушение аккомодации, ощущение физической слабости. При больших дозах могут развиваться экстрапирамидные нарушения.

Противопоказания такие же, как и для имизина.

Выпускается в капсулах по 25 мг.

**Доксепин** (Doxepinum, Синекван, Adapin, Doxal, Novoxarin, Aronal, Quitoxan, Sinequan, Siquan, Toruan).

Химическое название: 5-(3-диметиламинопропилиден)-10, 11-дигидро-добензо[b,f]оксепин.

По способности тормозить захват моноаминов доксепин уступает имипрамину и хлоримипрамину. Он в 100 раз слабее, чем дезипрамин, тормозит захват норадреналина и в 50—100 раз слабее, чем хлоримипрамин — захват серотонина синаптическими мозга крыс [Buus Lassen J. et al., 1975].

Доксепин менее активен, чем амитриптилин и имипрамин по антагонизму с резерпином и по способности усиливать прессорное действие норадреналина у экспериментальных животных, доксепин меньше, чем дезипрамин уменьшает прессорное действие тирамина [Ribbentrop A., Schauman W., 1965].

Доксепин уменьшает амфетаминовую стереотипию у крыс, но не препятствует апоморфиновой стереотипии.

Доксепин сходен с амитриптилином по седативным эффектам (подавлению условнорефлекторной реакции избегания у крыс, агрессии у изолированных мышей, спонтанной электроэнцефалографической активности у обезьян, в усилении действия гексобарбитала у мышей). Доксепин обладает выраженной центральной и периферической антихолинергической активностью. Он превосходит имипрамин и несколько уступает амитриптилину по мидратическому эффекту [Полежаева А. И., Машковский М. Д., 1981; Pinder R. et al., 1977].

В тех же дозах, в которых проявляется антихолинергическая активность, у доксепина обнаруживается и антисеротониновое действие. По уменьшению судорожного действия 5-окситриптофана доксепин в 4 раза сильнее имипрамина, он обладает также выраженной противогистаминной активностью [Maj J. et al., 1977].

Особенностью психотропного действия доксепина является сочетание тимоаналептического действия с транквилизирующим и противотревожным эффектом. Показанием к его применению являются депрессии различного генеза с преобладанием тревоги. Его назначают при психотических, инволюционных депрессиях, в депрессивной фазе маниакально-депрессивных психозов, сопровождающихся тревогой, при психоневротических депрессиях.

Терапевтический эффект от доксепина развивается обычно через несколько дней, но может наступить через 2 нед и более.

При неглубоких депрессиях начальная доза составляет 10 мг 3 раза в день. При тяжелых формах депрессий разовая доза составляет 25—50 мг (3 раза в день) при необходимости по-



вышают суточную дозу до 300 мг, затем дозу постепенно уменьшают.

При применении доксепина возможны сонливость и побочные явления, связанные с холинолитическими свойствами: сухость в полости рта, нарушение аккомодации, затруднение мочеиспускания и др.

Противопоказания к применению такие же, как для имизина.

Выпускается в капсулах по 10, 25 и 50 мг.

**Дибензепин** (Dibenzepinum, Новерил, Ansiopax, Deprex «Novo», Ecatril, Neodalit, Neodit, Neodil, Noveril).

Химическое название: 5-метил-10-β-диметиламиноэтил-10, 11-дигидро-11-оксо-5-дibenзо[b,e](1,4)-дiazеина гидрохлорид.

По фармакологической активности дибензепин во многом сходен с имипрамином [Hoffmeister F. et al., 1969]. Он уменьшает депрессивные эффекты резерпина, кататонию, вызванную бутирилперазином, усиливает периферическое действие порадриналина; так же, как имипрамин, дибензепин не усиливает «групповой» токсичности фенамина. Он сходен с имипрамином по способности тормозить ориентировочную активность у мышей; но отличается от имипрамина большим потенцированием снотворного действия гексенала. Дибензепин сильнее, чем имипрамин, тормозит развитие тетрабеназинового птоза у крыс и обладает меньшей, чем имипрамин, антихолинергической активностью.

Дибензепин оказывает сильное тимолептическое действие, сочетающееся как со стимулирующим так и с седативным эффектом. Применяют главным образом при эндогенных депрессиях с заторможенностью, но эффективен также при депрессиях с (инволюционной, органической, климактерической и др.), сопровождающихся тревогой, страхом, ажитацией. Однако лучше поддаются лечению депрессии с моторной и идеаторной заторможенностью, чем с ажитацией. В отличие от имизина в первую очередь вызывает активацию больных, а затем оказывает влияние на настроение.

Антидепрессивное действие развивается быстро (на 2—4-й день). Назначают внутрь в дозе по 80 мг 3 раза в день, затем дозу постепенно повышают до 160 мг 3 раза в день. При отсутствии эффекта через 10—14 дней от начала лечения дозу иногда повышают до 400—500 мг. При достижении эффекта дозу уменьшают. При эндогенных и инволюционных депрессиях часто назначают по 400—600 мг в день. У больных пожилого возраста дозы уменьшают. Препарат обычно хорошо переносится. В первые дни лечения возможны тахикардия, головокружение, сухость в полости рта, тошнота. У психически здоровых людей возможно развитие делирия.

Противопоказания такие же, как у имизина.

Выпускается в таблетках по 80 мг.



**Фторацизин (Phthoracizinum)**—2-трифторметил-10-(3-диэтил-аминопропионил)-фенотиазина гидрохлорид.

Белый кристаллический порошок, трудно растворим в воде. В эксперименте на животных оказывает центральное и периферическое холинолитическое действие, тормозит развитие катаlepsии, вызываемой различными нейролептиками.

Тормозит захват норадреналина адренергическими нервными окончаниями [Вихляев Ю. И. и др., 1976].

Психотропные свойства фторацизина характеризуются выраженным седативным эффектом в сочетании с умеренной тимолептической активностью. По сумме психотропных свойств фторацизин можно рассматривать как переходный препарат между антидепрессантами и нейролептиками.

Наиболее эффективен при острых и подострых депрессивных состояниях, протекающих с возбуждением, тревогой, страхом и другими аффективными расстройствами. В связи с мощным седативным эффектом, приближающимся к нейролептическому действию, также показан у больных при наличии в клинической картине продуктивной психопатологической симптоматики — бреда, галлюцинаций, автоматизмов.

При необходимости фторацизин можно сочетать с другими (трициклическими) антидепрессантами, нейролептиками, стимуляторами.

В связи с центральным холинолитическим эффектом фторацизин может применяться как корректор при экстрапирамидных нарушениях, возникающих при лечении нейролептиками.

Назначают фторацизин внутрь. Начальная доза 50—75 мг/сут (в 2—3 приема), затем дозу ежедневно повышают на 25—50 мг. Терапевтическая доза обычно равна 150—200 мг, максимальная — 300 мг. При применении фторацизина возможны понижение артериального давления, слабость, тошнота, боли в конечностях, сухость в полости рта, нарушение аккомодации, затруднение мочеиспускания.

Препарат противопоказан при нарушениях функции печени и почек, при язвенной болезни желудка, глаукоме, гипертрофии предстательной железы, атонии мочевого пузыря.

Выпускается в таблетках по 10 и 25 мг.

**Опипрамол (Opipramolum, Инсидон, Dinsidon, Ensidon, Insidon, Nisidona, Pramolon).**

Химическое название: 5-[3-(β-оксиэтилпиперазино)-пропил]-5Н-дибенз[b,f]азепин.

По структуре опипрамол близок к имипрамину, но отличается наличием в боковой цепи оксиэтил-пиперазиновой группы.

По фармакологическим свойствам опипрамол отличается от имипрамина. Он не обладает антирезерпиновой активностью, не усиливает действия фенамина и норадреналина, не снимает хлорпромазиновую катаlepsию. Препарат, подобно нейролептикам, тормозит апоморфиновую рвоту у собак, уменьшает «групповую» токсичность фенамина, усиливает действия гексо-



барбитала у мышей в меньших дозах, чем имипрамин и дезипрамин. По противогистаминной активности опипрамол превосходит дезипрамин, по противосеротониновой — имипрамин [Theobald W. et al., 1964].

Опипрамол обладает умеренной антидепрессивной активностью, сочетающейся с седативным эффектом. Применяют при нетяжелых тревожно-депрессивных состояниях и при психовегетативных нарушениях, сопровождающихся страхом, напряжением, беспокойством, нарушением сна, при неврастенических синдромах, вегетативных дистониях. Действие развивается обычно через 10 дней.

Назначают внутрь вначале по 100 мг вечером, а в более тяжелых случаях в этой же дозе 3 раза в день. Побочные эффекты отмечаются редко. При высоких дозах возможно ощущение вялости, слабости, сухость в полости рта, головокружение. Противопоказания такие же, как для имизина. Выпускается в таблетках по 50 мг.

#### в) «Атипичные» антидепрессанты

К «атипичным» относят появившиеся в последние годы антидепрессанты, отличающиеся по основным элементам механизма действия от «типичных» антидепрессантов. Они не являются ингибиторами МАО и не оказывают характерного для трициклических антидепрессантов тормозящего влияния на обратный нейрональный захват моноаминов. Это группа препаратов разнородная по химической структуре и по фармакологической активности. Механизм их антидепрессивного действия недостаточно исследован (см. главу II, см. 90).

Мапротилин (людиомил) ингибирует захват моноаминов, но по структуре и фармакологическим свойствам он отличается от трициклических препаратов, поэтому он включен в группу «атипичных» антидепрессантов.

**Мапротилин** (Maprotilinum, Людиомил, Ludiomil, Ladiomil, Ludionil).

Химическое название: 1-(3-метиламинопропил)-дibenзо[b, e]-бицикло(2, 2, 2)октадиен.

Является препаратом четырехциклической структуры.

Мапротилин, подобно дезметилмипрамину, избирательно блокирует захват норадреналина (см. с. 91), но не вызывает сходных изменений в обмене моноаминов [Surgue M., 1979] и по спектру фармакологической активности отличается от дезметилимипрамина.

Мапротилин уменьшает резерпиновую и тетрабеназиновую кататонию и птоз, но в этом отношении он уступает по активности имипрамину и дезипрамину. Препарат уменьшает гипотермию, вызванную апоморфином, усиливает действие норадреналина на артериальное давление и мигательную перепонку и тормозит прессорный эффект тирамина.



Мапротилин ослабляет также оксотремориновую гипотермию и десинхронизирующее действие галантамина на ЭЭГ у кроликов. По антихолинергической активности он уступает в 2—3 раза имипрамину и амитриптилину [Полежаева А. И., Машковский М. Д., 1981; Delini-Stula A., 1972].

В отличие от имипраминоподобных веществ мапротилин подавляет действие фенамина.

Мапротилин оказывает умеренное транквилизирующее действие, с которым, возможно, связан его антифенаминовый эффект. Он подавляет агрессивность у мышей при электростимуляции через электродный пол, уменьшает внутригрупповую агрессивность у обезьян и у крыс с повреждением септальной зоны [Машковский М. Д., Андреева Н. И., 1981; Delini-Stula A., 1972; Pinder R. et al., 1977].

Мапротилин оказывает антидепрессивное действие, сопровождающееся анксиолитическим и умеренным седативным эффектом.

По характеру действия он близок к амитриптилину, но оказывает более быстрый эффект и вызывает меньше побочных явлений, так как обладает меньшей антихолинергической активностью.

Показаниями к применению мапротилина служат различные формы депрессий, включая реактивные, невротические, циклические, инволюционные, климактерические, маскированные и другие психические расстройства, сопровождающиеся страхом, раздражительностью, апатией или ажитацией. Действие мапротилина наступает обычно быстро (через 2—3 дня), при этом тимолептическое действие и анксиолитическое действие развиваются параллельно.

Назначают мапротилин внутрь, начиная с дозы 50 мг 3 раза в день. В дальнейшем дозу повышают индивидуально до получения терапевтического эффекта. Суточная доза может быть увеличена до 300 мг. В некоторых случаях мапротилин вводят в вену в дозах 25—50 мг до 150 мг в день. Амбулаторным больным назначают внутрь по 25 мг 3 раза в день. Затем доза может быть повышена или уменьшена. При депрессиях пожилым больным назначают по 10 мг 3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают до 25—50 мг 3 раза в день.

Побочные действия — сухость в полости рта, запоры, задержка мочеиспускания, нарушения аккомодации менее выражены, чем при применении амитриптилина и имизина. Иногда наблюдается тахикардия и колебания артериального давления. В начале лечения может быть чувство усталости; иногда развиваются аллергические реакции.

Мапротилин противопоказан при заболеваниях почек, печени, глаукоме, гипертрофии предстательной железы.

Выпускается в драже по 10, 25 и 50 мг и в ампулах, содержащих 25 мг в 2 мл раствора.



**Миансерин** (Mianserinum, Bolvidon, Norial, Org 94, Tolvin, Tolvon).

Химическое название; 1,2,3,4,10,14b-гексагидро-2-метил-дибензо[с, f]пиразино[1,2-а]азепин.

Миансерин является антидепрессантом четырехциклической структуры.

В опытах *in vivo* миансерин не меняет захват норадреналина, но тормозит его *in vitro*.

При оценке действия миансерина на захват нельзя исключить его норадреналинвысвобождающего эффекта (см. с. 97). Миансерин увеличивает высвобождение норадреналина в синаптическую щель, блокируя пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы. По  $\alpha$ -адреноблокирующему действию миансерин превосходит все известные антидепрессанты и уступает только  $\alpha$ -адренолитическому — фентоламину [Brogden R. et al., 1978].

У людей миансерин не оказывает действия на захват норадреналина, если судить по отсутствию изменений мидриатического и прессорного действия тирамина [Ghose K. et al., 1976]. Миансерин вызывает также высвобождение серотонина из синапсом, но механизм этого действия неясен.

Низкие дозы миансерина вызывают у мышей гипотермию, что, вероятно, обусловлено высвобождением серотонина, а большие дозы, напротив, повышают температуру, по-видимому, в связи с высвобождением норадреналина [Berendsen H. et al., 1978].

Миансерин не уменьшает депримирующего действия резерпина — гипотермию, птоз, не усиливает действия фенамина — гипертермию, стереотипию, и периферических эффектов норадреналина — прессорной реакции, сокращения третьего века, не снимает фенотиазиновую кататонию, не влияет на гипотермическое действие апоморфина, L-дофа и оксотреморина.

Фармакологическая активность миансерина резко проявляется при взаимодействии с клонидином и серотониниметиками. Он оказывает не только  $\alpha$ -адренолитическое, но еще более выраженное серотонинолитическое действие. Он уменьшает депрессивные эффекты клонидина — угнетение, гипотермию, гипотензию [Karasawa T. et al., 1980; Zwieter P. et al., 1975].

Антагонизм с клонидином отчетливее проявляется при хроническом применении миансерина.

Миансерин снимает возбуждающие эффекты 5-окситриптофана — тремор, встряхивания головой и др., у мышей, уменьшает гипертермический эффект серотонинергических веществ — ЛСД, квипазина, фенфлурамина у кроликов и стимуляцию ими флексорного рефлекса задней конечности крысы. Миансерин оказывает также сильное периферическое серотонинолитическое действие [Машковский М. Д., Андреева Н. И., 1981; Maj J. et al., 1978; Kwiatek H. et al., 1980]. Сильное серотонинолитическое действие миансерина можно считать ответственным за особенности психофармакологического действия препарата, от-



личающие его от других антидепрессивных средств. Экспериментальные и клинические данные указывают на отсутствие у миансерина антихолинергического действия. Кардиотоксического действия миансерин не оказывает [Brogden R. et al., 1978].

Клинический спектр миансерина складывается из антидепрессивного действия, сопровождаемого противотревожным и слабым седативным эффектом. Препарат применяют при реактивных и психотических депрессиях с явлениями как заторможенности, так и тревоги. При этих видах депрессии миансерин близок по действию к имизину и амитриптилину.

Терапевтический эффект отмечается через несколько дней от начала лечения. Начальная доза составляет 10 мг 2—3 раза в день. Затем дозу повышают до 40—80 мг в день, у госпитализированных больных дозу можно увеличить до 120 мг в день. Поддерживающие дозы чаще всего составляют 30—60 мг в день.

Побочные эффекты при применении миансерина встречаются редко. Препарат хорошо переносят больные пожилого возраста, а также больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при которых ограничено применение имипраминоподобных антидепрессантов.

В начале лечения возможны сонливость, слабость, головная боль, тошнота.

С осторожностью его следует применять у больных с недостаточностью функций печени, почек.

Выпускается в таблетках по 10 мг.

**Иприндол** (Iprindolum, Galatur, Pramindol, Prindol, Prondol, Sprindol, Tertran).

Химическое название: 5-(3-диметиламино) пропил-6, 7, 8, 9, 10, 11-гексагидро-5Н-циклоокта[b]индола гидрохлорид.

Иприндол является трициклическим антидепрессантом. Это третичный амин, имеющий элементы структурного сходства (см. формулу на с. 21) с имипрамином и амитриптилином. Тем не менее по действию он существенно отличается от этих антидепрессивных препаратов и считается одним из основных «атипичных» антидепрессантов.

Он не является ингибитором МАО и оказывает слабое влияние на захват и кругооборот моноаминов.

Иприндол оказывает лишь небольшой антирезерпиновый эффект. Для извращения резерпиновой гипотермии у мышей требуются дозы, в 20—100 раз большие, чем дозы трициклических антидепрессантов.

Иприндол усиливает действие фенамина, что связывают с его вмешательством в метаболизм этого соединения [Freeman J., Sulser F., 1972]. Иприндол усиливает также прессорные эффекты норадреналина и адреналина. Слабое влияние на прессорное действие тирамина и фенилэтиламина связывают с тем, что он не блокирует захват этих аминов.



Антихолинергическая активность иприндола (по уменьшению эффектов ацетилхолина) в 10 раз меньше, чем активность ими-  
прамина [Gluckman M., Baum T., 1969].

Иприндол умеренно потенцирует эффекты апоморфина [Molander L. et al., 1970]. Он проявляет активность на модели депрессивного состояния у крыс (методика R. Porsolt и соавт., 1977). По психофармакологическому профилю иприндол сходен с трициклическими антидепрессантами, в частности с ими-  
прамином. Показания к его применению — эндогенные депрессии, инволюционные депрессии с явлениями заторможенности. Он эффективен также при невротических и реактивных депрессиях. Терапевтический эффект обычно наступает через 7—14 дней от начала лечения, полное терапевтическое действие может раз-  
виться через 4 нед и более.

В отличие от ими-прамина иприндол более эффективен при умеренных депрессиях.

Начальная доза иприндола при умеренных депрессиях и у больных пожилого возраста составляет 15 мг 3 раза в день. При средних и тяжелых формах депрессий начальная доза со-  
ставляет 30 мг 3 раза в день с дальнейшим повышением дозы до 60 мг 3 раза в день. После наступления терапевтического эффекта переходят на поддерживающее лечение по 30 мг 3 раза в день.

Иприндол обладает меньшим холинолитическим действием, чем ими-прамин и побочные эффекты в виде сухости в полости рта, нарушения аккомодации, сердечно-сосудистых осложне-  
ний встречаются реже. Иногда отмечается желтуха и билиру-  
бинурия.

В связи с возможным отрицательным влиянием на функции печени нельзя назначать иприндол больным с нарушением ее функции.

Выпускается в таблетках по 15 и 30 мг.

**Тразодон** (Trazodonum, Manegan, Tombran, Tresin, Trittico).

Химическое название: 2-(3-[4-(*m*-хлорфенил))-1-пиперази-  
нил]-пропил-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2H)он.

Препарат отличается по механизму действия от «типичных» антидепрессантов; он не оказывает заметного влияния на захват катехоламинов, но избирательно блокирует захват серотонина, не усиливает действия L-дофа, уменьшает эффекты фенамина и периферическое действие норадреналина. Препарат обладает транквизирующим действием; в небольших дозах снижает дви-  
гательную активность, нарушает координацию движений, уси-  
ливает действие барбитуратов, оказывает успокаивающее («при-  
ручающее») действие у крыс с разрушенной перегородкой, тормозит условнорефлекторную реакцию избегания, усиливает действие снотворных. Наряду с этим тразодон лишен противо-  
судорожных свойств, не обладает каталептическим действием, вызывает лишь слабую гипотермию.



Тразодон усиливает действие 5-окситриптофана (встряхивания головой и тремор) у животных, которым предварительно введена подпороговая доза ингибитора МАО, но у интактных животных тразодон уменьшает количество встряхиваний головой от 5-окситриптофана, хотя и не снимает тремора. Препарат является сильным антагонистом периферических эффектов серотонина. В этом отношении он уступает только миансерину и превосходит имипрамин и амитриптилин. Его сильное противосеротониновое действие [Silvestrini L. et al., 1968] не может не учитываться при оценке его центральных эффектов.

Психотропное действие тразодона характеризуется антидепрессивными свойствами в сочетании с анксиолитическим и транквилизирующим эффектом. По силе антидепрессивного эффекта он близок к имизину и амитриптилину. Отличается хорошей переносимостью.

Применяют при различных формах депрессий (эндогенные, психотические, невротические, соматогенные и др.), сопровождающихся тревогой, напряженностью.

В связи с хорошей переносимостью тразодон может широко применяться у больных пожилого возраста с органическими заболеваниями центральной нервной системы, а также в комплексном лечении у больных соматическими заболеваниями, осложненными психическими расстройствами (тревогой, напряженностью и др.).

Действие тразодона развивается относительно быстро и терапевтический эффект заметен через 3—7 дней от начала лечения.

Назначают тразодон внутрь, внутривенно и внутримышечно.

Начальная доза внутрь составляет 50 мг 3 раза в день. В зависимости от вида и тяжести депрессии суточная доза может быть повышена до 300—500 мг. При применении тразодона в качестве анксиолитического средства при невротических и соматогенных депрессиях назначают по 25 мг 3 раза в день. Внутривенно или внутримышечно применяют в дозе 50 мг в качестве анксиолитического средства для премедикации перед оперативным вмешательством.

Тразодон обычно хорошо переносится больными, он не обладает холинолитическими свойствами, поэтому может применяться в случаях, когда соединения с холинолитической активностью противопоказаны. У некоторых больных возможны небольшая утомляемость, сонливость, иногда головная боль, головокружение, бессонница, понижение артериального давления. Нельзя назначать тразодон во время беременности, а также не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами МАО. Назначать тразодон можно через 2 нед после отмены этих препаратов.

Выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг, а также в ампулах по 50 мг тразодона в 5 мл раствора.

**Вилоксазин** (Viloxazinum, Vicilan, Vivalan, Vivarit).



Химическое название: 2-[(2-этоксифенокс)]-метилморфоллин.

В опытах на животных виллоксазин оказывает значительно меньшее влияние на захват моноаминов, чем имипрамин, но он не лишен этого действия.

Фармакологические эффекты виллоксазина во многом сходны с эффектами блокаторов захвата моноаминов, например имипрамина. Он оказывает антирезерпиновое действие, но меньшее, чем имипрамин. Вызывает значительное усиление сократительной реакции мигательной перепонки на порадреналин и серотонин. В опытах *in vitro* усиливает действие порадреналина на изолированный семявыносящий проток у крыс в той же степени, как и дезметилимипрамин. Виллоксазин, подобно имипрамину, увеличивает токсичность L-дофа и апоморфиновое «грызение» у мышей.

Виллоксазин вызывает явление десинхронизации ЭЭГ и в этом отношении он сходен с фенамином [Pinder R. et al., 1977], но другие эффекты фенамина в отличие от имипрамина виллоксазин практически не усиливает [Машковский М. Д., Андреева Н. И., 1981]. Возможно, что в условиях эксперимента это связано с сопутствующим транквилизирующим действием: он уменьшает двигательную активность, усиливает гексобарбиталовый сон, ослабляет судорог, вызванные коразолом и электрошоком, уменьшает агрессивность у крыс с поврежденной септальной зоной [Pinder R. et al., 1977]. Однако в условиях лечебного применения виллоксазин оказывает стимулирующее действие. У виллоксазина не отмечено противогистаминного и холинолитического действия, он не влияет на тремор, саливацию. холинолитического действия, он не влияет на тремор, саливацию. и лакримацию, вызванные оксотреморином, но уменьшает оксотремориновую гипотермию [Машковский М. Д., Андреева Н. И., 1981; Pinder R. et al., 1977].

Особенностью психофармакологического действия виллоксазина является сочетание антидепрессивных свойств со стимулирующим компонентом.

Наиболее показано применение виллоксазина при эндогенной, инволюционной, психотической депрессиях с заторможенностью. По действию он близок к имизину. По сравнению с амитриптилином виллоксазин сильнее и быстрее действует на симптомы заторможенности.

При лечении инволюционной депрессии виллоксазин более эффективен, чем амитриптилин. При применении виллоксазина иногда обостряются тревога и бредовая симптоматика и в этих случаях его рекомендуют назначать вместе с нейролептиками.

Начальная доза виллоксазина составляет 50 мг 3 раза или 100 мг 2 раза в день. Затем доза может быть повышена (максимальная суточная доза через 14 дней 400 мг). После получения терапевтического эффекта поддерживающие дозы составляют 150—300 мг в день.

Наиболее частыми побочными явлениями при применении виллоксазина являются тошнота, рвота, сухость в полости рта



и головная боль. Реже отмечаются изжога, нарушение аккомодации, усталость, тремор, сыпь, тахикардия, изменения ЭКГ. В связи со стимулирующим действием могут обостриться тревога, усиливается ажитация, редко развивается маниакальное возбуждение.

Выпускается в таблетках по 50 мг.

**Номифензин** (Nomifenzinum, Alival, Merital).

Химическое название: 8-амино-1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-метил-4-фенилизохинолин.

Номифензин является сильным блокатором нейронального захвата дофамина, вместе с тем он в большей степени тормозит обратный захват норадреналина. При оценке блокирующего действия номифензина на захват дофамина следует учитывать, что он оказывает дофаминвысвобождающее действие. Этим действием номифензина можно объяснить увеличение им содержания ГВК и ДОФУК в полосатом теле мозга и его способность вызвать стереотипию и вращение в сторону, противоположную стороне nigro-стриатного повреждения. В этом отношении он сходен с метилфенидатов (меридилом) [Braestrup C., Schell-Krüger J., 1976]. В малых дозах номифензин уменьшает двигательную активность, а в больших вызывает явления возбуждения [Simon P., 1978]. В общем по спектру действия номифензин близок к имипраминоподобным препаратам: оказывает противорезерпиновое и адренопотенцирующее действие, уменьшает гипотермический эффект апоморфина, каталептогенное действие нейролептиков и др. [Машковский М. Д., Андреева Н. И., 1981; Hoffman J., 1973; Simon P., 1978]. В отличие от трициклических антидепрессантов номифензин не усиливает наркотического действия гексабарбитала и алкоголя и не оказывает холинолитического действия (не уменьшает токсичности физостигмина, тремора от оксотреморина, сокращений кишечника морской свинки под влиянием ацетилхолина), хотя препарат заметно уменьшает оксотремориновую гипотермию.

Подобно трициклическим антидепрессантам, номифензин уменьшает гипотензивное действие клофелина.

Психотропный профиль номифензина складывается из антидепрессивного и стимулирующего действия. По сравнению с имизинном он обладает меньшим тимолептическим действием, но большим стимулирующим, поэтому его назначают больным депрессиями (эндогенная, инволюционная, реактивная и др.), когда в картине заболевания преобладает заторможенность с пассивностью и снижением работоспособности. Препарат действует на больных стимулирующе, улучшает работоспособность, не нарушает скорости и точности психомоторных реакций [Wittenborn J., 1977]. В связи с тем что номифензин усиливает норадренергическую и особенно дофаминергическую передачу в синапсах, его можно применять при паркинсонизме, особенно когда паркинсонизм сочетается с депрессией. Этой особенностью действия он отличается от других антидепрессивных средств.

Действие  
отмечается в  
ния обычно состо  
Назначают  
дальнейшем су  
дозу доводят до  
терапевтического  
У больных по  
2 раза в день.  
в день.

Номифензин  
больных возмож  
тахикардия.

Номифензин  
сердечно-сосудис  
тельной функци  
Выпускается



Действие номифензина развивается быстро и улучшение отмечается в течение первой недели. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6 нед.

Назначают внутрь, начиная с 25 мг 2—3 раза в день, в дальнейшем суточную дозу повышают до 75—100 мг, а иногда дозу доводят до 200 мг в течение 7—10 дней. По достижении терапевтического эффекта переходят на поддерживающие дозы. У больных пожилого возраста доза не должна превышать 25 мг 2 раза в день. Детям (от 5 до 15 лет) назначают по 1—2 мг/кг в день.

Номифензин обычно хорошо переносится больными. У ряда больных возможны бессонница, беспокойство, тошнота, иногда тахикардия.

Номифензин следует назначать с осторожностью больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с нарушением выделительной функции почек.

Выпускается в капсулах по 25 и 50 мг.



## V

### Методы первичного фармакологического изучения («скрининга») антидепрессантов

Первые антидепрессанты (имипрамин и ипрониазид) вошли в медицинскую практику не на основании направленного фармакологического поиска антидепрессивных препаратов. Имипрамин изучался как потенциальный нейролептик, а ипрониазид — как противотуберкулезное средство. Только после того, как клинически была обнаружена антидепрессивная активность этих препаратов и когда были получены сведения об их фармакологических свойствах и элементах их нейрохимического действия, стали создаваться предпосылки для «скрининга» химических соединений в качестве потенциальных антидепрессантов.

С течением времени был разработан ряд методов, используемых для экспериментальных исследований при отборе соединений, предлагаемых для клинического изучения в качестве антидепрессивных препаратов. Учитывая сложность патогенеза депрессий, их гетерогенность и др., трудно рассчитывать на то, что эксперименты на животных могут быть достаточны для точного предсказания наличия и характера антидепрессивной активности при применении отобранных соединений у больных. Окончательная оценка эффективности антидепрессантов может быть сделана только после соответствующего клинического изучения.

Доклиническое изучение антидепрессантов, так же как и других новых лекарственных препаратов, должно решить ряд вопросов: а) наличие искомой специфической активности, б) отсутствие токсических свойств, в) отличия и преимущества новых препаратов по сравнению с существующими.

Для выявления специфической активности потенциальных антидепрессантов в настоящее время используют ряд экспериментальных методов, включающих различные фармакологические, биохимические и физиологические исследования. Предложены также методы первичного отбора, основанные на «машинном прогнозировании» психотропной активности.

Токсикологические исследования включают (так же, как при доклиническом изучении других препаратов) ряд тестов, характеризующих общую («острую» и хроническую) токсичность

и специальные  
эмбриотоксиче  
аллергизирую  
Отличия и  
сантов по сра  
качественных  
ческих эффек  
сикологически

#### 1. Обна

В настоящее  
в опытах на  
дельные «мод  
двигательные  
ваться как эл  
наружения во  
химических со  
методов («ба  
кологических,  
Ни один из э  
на предсказан  
из методов с  
связи части и  
следователей  
результатом со  
использовани  
применяемые  
и отбора ант  
дующие груп  
взаимодейств  
влияние на  
ские методы,  
активирующи  
гические мет  
эффектов ней  
первичного и  
веденческие  
Поскольку  
«тестов взаи  
определенны  
результаты эт  
суждения о  
об элемента  
В настоя  
ной активно  
римента. Из  
ет уменьша  
и более. Да  
13»



и специальные исследования (на отсутствие тератогенности и эмбриотоксического действия, мутагенности, канцерогенности, аллергизирующего действия и др.).

Отличия и преимущества вновь предлагаемых антидепрессантов по сравнению с известными оцениваются по наличию качественных и/или количественных различий в фармакологических эффектах, по особенностям механизма действия, по токсикологическим данным и др.

## 1. Обнаружение антидепрессивной активности

В настоящее время нет «моделей», адекватно воспроизводящих в опытах на животных депрессивные состояния у человека. Отдельные «модели» лишь частично отражают эмоциональные, двигательные или другие нарушения, которые могут расцениваться как элементы депрессивноподобных состояний. Для обнаружения возможной антидепрессивной активности у новых химических соединений широко используется поэтому целый ряд методов («батарея» тестов), основанных на различных фармакологических, физиологических и биохимических показателях. Ни один из этих методов в отдельности не может претендовать на предсказание наличия антидепрессивного эффекта. Каждый из методов следует рассматривать в аспекте диалектической связи части и целого. Как показывает опыт работы многих исследователей, открытие антидепрессивных свойств является результатом сопоставления совокупности данных, полученных при использовании разных методов исследования. Наиболее широко применяемые в настоящее время методы первичного изучения и отбора антидепрессантов можно в основном разделить на следующие группы: А. Фармакологические методы, основанные на взаимодействии с веществами, оказывающими депрессивное влияние на центральную нервную систему. Б. Фармакологические методы, основанные на взаимодействии с веществами, активирующими центральную нервную систему. В. Фармакологические методы, основанные на изменении периферических эффектов нейромедиаторных веществ. Г. Биохимические методы первичного исследования антидепрессантов. Д. Влияние на поведенческие реакции. Е. Вычислительные методы.

Поскольку в фармакологических опытах с использованием «тестов взаимодействия» применяют вещества, влияющие на определенные звенья нейрхимических процессов мозга, то результаты этих опытов могут быть использованы не только для суждения о потенциальной антидепрессивной активности, но и об элементах механизма действия вновь изучаемых соединений.

В настоящее время изучение потенциальной антидепрессивной активности широко проводится в условиях «острого» эксперимента. Известно, что большинство антидепрессантов начинает уменьшать явления депрессии не сразу, а спустя 7—10 дней и более. Данные о некоторых новых антидепрессантах показы-



вают также, что их влияние на нейромедиаторные процессы (влияние на чувствительность рецепторов и др.) проявляется при их «хроническом» применении. Тем не менее большой опыт поисков антидепрессантов показывает, что методы «острого» эксперимента, особенно при комплексном использовании и правильной оценке результатов, дают ценную информацию о потенциальной антидепрессивной активности. Методы «хронического» введения могут несомненно дополнить и усовершенствовать процесс «скрининга». Повторное введение особенно необходимо при более подробном изучении особенностей действия новых препаратов.

#### А. Фармакологические методы, основанные на взаимодействии с веществами, оказывающими депрессивное влияние на центральную нервную систему

Влияние на эффекты резерпина и тетрабеназина. В 1951 г. было открыто нейролептическое (антипсихотическое) действие резерпина. Одновременно было обнаружено, что применение резерпина (особенно при передозировке или повышенной чувствительности) вызывает у людей состояние депрессии. В опытах на животных было обнаружено, что резерпин оказывает депрессивное влияние на центральную нервную систему, сопровождающееся уменьшением двигательной активности, кататонией, гипотермией, блефароптозом и другими явлениями. На ЭЭГ резерпин вызывает возникновение высокоамплитудной активности. Нейрохимические исследования показали, что резерпин вызывает уменьшение содержания в центральной нервной системе серотонина, норадреналина и дофамина [Shore P., 1956; Brodie B. et al., 1957; Fekete M. et al., 1980]. Антидепрессивные препараты (ингибиторы МАО, имипрамин и другие трициклические антидепрессанты) уменьшают или снимают депримирующие эффекты резерпина [Shore P., 1962; Garattini S. et al., 1962; Bernardi D. et al., 1968]. Эти данные свидетельствуют о связи между депримирующими эффектами резерпина и уменьшением содержания в мозге и активности основных нейромедиаторов и о способности антидепрессантов оказывать антагонистическое действие по отношению к эффектам резерпина. В связи с этим стали использовать антагонизм с резерпином в качестве одного из методов «скрининга» антидепрессивных препаратов. В дальнейшем для этих же целей стали применять резерпиноподобные вещества — тетрабеназин и др.

Существуют разные варианты постановок опытов с резерпином и резерпиноподобными веществами [Colpaert F. et al., 1975]. Нами в лаборатории фармакологии ВНИХФИ опыты с резерпином проводятся на белых мышах и крысах. Резерпин вводят внутрибрюшинно мышам в дозе 2,5 мг/кг, крысам в дозе 4 мг/кг через 1 ч после введения исследуемых препаратов внутрь или через 30 мин после их подкожного или внутрибрю-



шинного введения. Оценку депрессивных эффектов резерпина проводят через 4 ч после введения, когда его эффекты выражены в полной мере [Rubin B. et al., 1957; Chen G., Bohner B., 1961].

Исследуемые соединения можно вводить также на фоне уже развившихся эффектов резерпина. Резерпин в этом случае вводят за 17 или  $3\frac{1}{2}$  ч до исследуемых соединений [Askew B., 1963]. Опыты с тетрабеназином проводят на мышах. Тетрабеназин вводят внутривбрюшинно в дозе 40 мг/кг через 1 ч после исследуемых соединений. Оценку депрессивных эффектов тетрабеназина проводят через 1 ч после его введения [Vernier V. et al., 1962]. Опыты проводят при температуре окружающей среды 20—22°C. Показателем действия изучаемых соединений является уменьшение вызываемых резерпином и тетрабеназином гипотермии и блефароптоза.

Влияние на гипотермию определяют путем измерения (электротермометром) температуры в прямой кишке. Сравнивают среднее изменение температуры тела животных, получавших исследуемый препарат, и контрольных мышей, которым вводили дистиллированную воду.

Птоз оценивают в баллах [от 0 до 4 по методу B. Rubin и соавт. (1957)] у каждого животного (мыши или крысы) и высчитывают в процентах уменьшение птоза по сравнению с контролем.

Предложено также для оценки действия антидепрессантов использовать резерпиновую модель депрессии поведения у котов [Кушнарев В. В., 1981]. Резерпин (0,1 мг/кг) вводят подкожно. Оценивают психофизиологические (эмоциональные, мотивационные), соматомоторные и вегетативные реакции. Через 18—20 ч наблюдается негативное эмоциональное состояние, уменьшение двигательной активности, каталепсия, вегетативные сдвиги. Однократное и повторное введение антидепрессантов уменьшает или предотвращает развитие депрессивных явлений.

Влияние на депрессивные эффекты нейролептиков группы фенотиазина — аминазина, трифтазина, метеразина и др. Фенотиазиновые нейролептики вызывают у экспериментальных животных угнетение двигательной активности и ориентировочных реакций, кататонию, гипотермию и другие депрессивные эффекты.

Эти нейролептические эффекты (при остром введении) связывают с блокадой дофаминовых рецепторов, с увеличением кругооборота дофамина в полосатом теле [Nicolau N., 1980].

Антидепрессанты противодействуют некоторым депрессивным эффектам нейролептиков. Они уменьшают гиполокомоцию, угнетение ориентировочной активности [Boissier J., Simon P., 1964] и каталепсию [Zetler G., 1963].

В качестве одного из показателей антагонизма антидепрессантов в отношении депримирующих эффектов фенотиазиновых нейролептиков используют каталепсию. Для этой цели



крысам или мышам вводят трифтазин или метеразин внутрибрюшинно в дозах 3—6 мг/кг.

Состояние каталепсии у животных оценивают по их способности сохранять в течение определенного времени заданные им непривычные позы [Mogurigo C., 1962].

Введение антидепрессивных препаратов (предварительное и на фоне действия каталептических веществ) уменьшает каталепсию.

**Влияние на депрессивные эффекты клофелина (клонидина).**

Клофелин получил известность как антигипертензивное средство [Медведев Б. А., 1977; Hoefke W., Kobinger W., 1966].

Действие препарата связано с активацией пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов и уменьшением синаптического высвобождения норадреналина [Stärke K., Altmann K., 1973].

В условиях эксперимента действие клонидина сопровождается депрессивным эффектом: общим угнетением, уменьшением двигательной активности, синхронизацией ЭЭГ, гипотермией, гипотензией и др., [Медведев Б. А., Машковский М. Д., 1980; Schell-Krüger J., Hasselager E., 1974; Kostowski W., Malatynska E., 1980].

Антидепрессанты уменьшают указанные эффекты клонидина, особенно при их хроническом введении. Отчетливый антагонизм обнаруживают миансерин и номифензин [Zwieten P. et al., 1975; Delini-Stula A., 1978; Voigtlander P. et al., 1978; Robson R. et al., 1978; Fludder J., Leonard B., 1979]. По данным W. Kostowski, E. Malatynska (1980), удобным биологическим объектом для изучения антидепрессивного действия препаратов является когтистая или монгольская песчанка (*Meriones unguiculatus*, *Mongolian gerbis*). В дозе 0,1 мг/кг внутрибрюшинно после однократного введения клонидин вызывает у этих животных четкое угнетение поведенческих реакций, снимаемое имипрамином, дезипрамином, кломипрамином, номифензином. У крыс клонидин в дозе 0,1—0,2 мг/кг внутрибрюшинно также вызывает угнетение поведенческих реакций и биоэлектрической активности мозга, уменьшаемое или снимаемое антидепрессантами.

**Влияние на снотворное действие барбитуратов.** Изучаемые препараты вводят, как правило, до внутривенного введения гексенала. Отмечают длительность бокового положения животных (крыс и мышей) по утрате и восстановлению рефлекса переворачивания. Крысам гексенал вводят обычно внутривенно в дозе 50 мг/кг, мышам внутрибрюшинно в дозе 80—100 мг/кг. Антидепрессанты типа имипрамина удлиняют снотворное действие гексенала [Лапин И. П., 1963; Kato R. et al., 1963].

Этот эффект отчетливее выражен при использовании больших доз антидепрессантов и объясняется сопутствующим седативным действием. Имипраминоподобные препараты увеличивают также продолжительность действия хлоралгидрата и мепробамата [Kato R. et al., 1963]. Ингибиторы МАО усиливают дейст-



вие снотворных и наркотических веществ (гексенала, хлороформа, галотана). Этот эффект наблюдается, если ингибиторы МАО вводят за 1—6 ч до введения снотворных веществ; если этот интервал удлиняется, то период действия наркотиков укорачивается. Удлинение действия наркотиков связано с задержкой их разрушения ферментами митохондрий клеток печени; укорочение действия наркотиков может быть связано как с ускорением разрушения наркотика ферментными системами печени, так и с уменьшением проникновения наркотика в мозг [Serrone D., Fryimoto J., 1962].

### **Б. Фармакологические методы, основанные на взаимодействии с веществами, активирующими центральную нервную систему**

#### **а) Взаимодействие с веществами, активирующими преимущественно катехоламиновые рецепторы**

**Взаимодействие с апоморфином.** Эффекты апоморфина (стереотипия, вставание, гипотермия и др.), связывают главным образом со стимуляцией дофаминергических рецепторов [Barnett A. et al., 1972; Costall B., Naylor R., 1973], хотя при этом оказываются вовлеченными в процесс норадренергические [Schelkunov E. L., 1977; Puech A. et al., 1978] и серотонинергические [Grabowska M. et al., 1973] системы. В частности, гипотермия у мышей, вызываемая большими (10—25 мг/кг подкожно), но не малыми дозами апоморфина скорее обусловлена норадренергическим, чем дофаминергическим воздействием [Schelkunov E. L., 1977; Puech A. et al., 1978].

Гипотермический эффект апоморфина отчетливо снимается антидепрессантами — не ингибиторами МАО. Этот тест используется для отбора новых антидепрессантов. Исследуемые соединения вводят подкожно или внутрь на 30—60 мин до подкожного введения апоморфина (10—25 мг/кг) белым мышам. Ректальную температуру измеряют через 30, 60, 90 мин после введения апоморфина.

Антидепрессанты, обладающие антимоноаминоксидазной активностью, при введении за 30—120 мин до апоморфина усиливают и удлиняют гипотермический эффект апоморфина у мышей.

Наряду с уменьшением гипотермии от больших доз апоморфина, антидепрессанты — не ингибиторы МАО, усиливают ряд других его эффектов: грызение (бумажный пол) [Pedersen V., 1968; Molander L. et al., 1976], стереотипию, двигательную активность, агрессивность и др. [Delini-Stula A. et al., 1979; Maj J. et al., 1979; Zebrowska-Lupina I. et al., 1979]. Для «скрининга» эти методы применяют редко, так как потенцирующее действие антидепрессантов в этих тестах непостоянно, выражено незна-



чительно и обнаруживается главным образом при их хроническом введении.

**Взаимодействие с L-дофа.** L-3,4-Диоксифенилаланин (L-дофа) — предшественник катехоламинов, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. При введении L-дофа повышается в основном содержание дофамина в мозге [Everett G., Borcharding J., 1970], с чем и связывают увеличение двигательной активности, стереотипию и другие эффекты [Molander L., Randrup A., 1976].

Антидепрессанты усиливают эффекты L-дофа-гипертермический (для получения гипертермического действия L-дофа его вводят в комбинации с подпороговыми дозами ингибиторов MAO), локомоторный, стереотипию, агрессию и др. Извращение седативного действия резерпина, вызываемое L-дофа, также усиливается антидепрессантами, в том числе иприндолом [Ross S. et al., 1972; Berendsen H. et al., 1976]. В большей степени эффекты L-дофа усиливаются антидепрессантами — ингибиторами MAO [Berendsen H. et al., 1976].

Для «скрининга» антидепрессантов L-дофа вводят мышам и крысам в дозах 100—200 мг/кг внутрибрюшинно. В этих дозах L-дофа вызывает угнетение, гипотермию и уменьшение двигательной активности, тогда как в дозах 500 мг/кг и больше L-дофа вызывает возбуждение, агрессивность, усиление двигательной активности, повышение температуры тела. Введение L-дофа сопровождается также рядом симптомов, свидетельствующих о возбуждении вегетативной нервной системы: пилоэрекция, увеличением саливации, гиперпноэ, экзофтальмом, увеличением мочеотделения и др. При предварительном введении антидепрессантов, особенно ингибиторов MAO (за 30—90 мин), L-дофа в дозах 100—200 мг/кг оказывает такое же действие, которое наблюдается при введении его в дозе 500 мг/кг, т. е. отмечается усиление стимулирующего действия L-дофа.

**Взаимодействие с фенилэтиламином.**  $\beta$ -Фенилэтиламин (ФЭА) вызывает у мышей и крыс стереотипию, гиперактивность, гипертермию и другие эффекты, сходные с эффектами фенамина [Staub R. et al., 1980].

Эти эффекты наблюдаются при введении ФЭА в дозах 100 мг/кг и больше, в дозах 10—20—40 мг/кг существенного влияния на температуру тела и двигательную активность ФЭА не оказывает. При предварительном введении антидепрессантов — ингибиторов MAO, ФЭА уже в дозах 10—20—40 мг/кг подкожно или внутрибрюшинно вызывает значительное повышение температуры тела, выраженную гиперлокомоцию, стереотипию, а также токсический эффект у сгруппированных мышей [Mantegazza P., Riva M., 1963; Jackson D., 1972, 1975].

Антидепрессанты — блокаторы захвата моноаминов, усиливают гиперлокомоцию от ФЭА [Jackson D., 1972], но уменьшают его гипертермическое действие [Jackson D., 1975]. Методы



с ФЭА используются в основном для оценки ингибирующей МАО активности и в первую очередь для оценки влияния на МАО типа Б.

**Взаимодействие с фенамином.** Эффекты фенамина обусловлены высвобождением (и в некоторой степени торможением обратного захвата) дофамина и норадреналина [Thornberg J., Moore K., 1973; Gresse J., Iversen D., 1974; Caldwell J. et al., 1974], при этом высвобождение дофамина в мезолимбической области сопровождается увеличением двигательной активности, а при вовлечении нигро-стриатной области появляется стереотипия [Costall B., Naylor R., 1973; Kelly P., Iversen S., 1976]. В последнее время не исключают воздействия фенамина на серотонинергические структуры [Sloviter R. et al., 1978].

Антидепрессанты (имипраминоподобные и ингибиторы МАО) усиливают центральные эффекты фенамина [Лапин И. П. и др., 1962; Щелкунов Е. Л., 1966; Theobald W. et al., 1964, 1967; Morgurgo C., Theobald W., 1965]. Поскольку фенамин высвобождает дофамин и норадреналин, антидепрессанты — блокаторы обратного нейронального захвата моноаминов, и ингибиторы МАО — блокаторы их окислительного дезаминирования, усиливают действие фенамина [Schildkraut J., 1965]. Кроме того, пролонгирование и усиление действия фенамина антидепрессантами может быть обусловлено торможением ими метаболизма фенамина [Valzelli L. et al., 1967; Freeman J., Sulser F., 1972].

Взаимодействие с фенамином изучается по показателям фенаминовой стереотипии у крыс, «групповой токсичности» у мышей, гипертермии у мышей и крыс, десинхронизации ЭЭГ у кошек и кроликов. Фенаминовую стереотипию у крыс оценивают в баллах от 0 до 3 (по P. Janssen и соавт., 1967) каждый час в течение 4 ч после введения фенамина. Стереотипия оценивается у каждой крысы в течение 1 мин наблюдения. При изучении групповой токсичности и гипертермии у мышей фенамин используют в дозах 5—7,5—10 мг/кг (подкожно). Определяют количество летальных исходов у мышей, сгруппированных по 10 и помещенных в клетки размером 25×15×10 см (метод M. Chance, 1946), через 24 ч после введения фенамина.

Антидепрессанты усиливают также десинхронизирующее действие фенамина на ЭЭГ кошек и кроликов [Рощина Л. Ф., 1976; Plotnikoff N., Everett G., 1965]. В этих опытах фенамин на фоне действия антидепрессантов оказывает стимулирующий эффект уже в дозе 1 мг/кг (внутривенно).

**Взаимодействие с иохимбином.** Антидепрессанты (не ингибиторы МАО) усиливают токсичность иохимбина у мышей. И. П. Лапин (1980) полагает, что усиление иохимбиновой токсичности у мышей выявляет адренергический компонент в фармакологической активности антидепрессантов. Ингибиторы МАО в этом тесте неактивны.



б) Взаимодействие с веществами, активирующими преимущественно серотониновые рецепторы

Стимуляция центральных серотониновых рецепторов может быть вызвана введением предшественника серотонина 5-окситриптофана или прямых агонистов серотониновых рецепторов (ЛСД, квипазина и др.) [Hess S., Doepfner W., 1961; Graham-Smith D., 1971; Sloviter R. et al., 1978].

**Влияние на эффекты 5-окситриптофана.** Влияние на действие 5-окситриптофана и в первую очередь влияние на феномен встряхивания головы («кивки», head twitch) является наиболее распространенным методом оценки воздействия на центральные серотониновые структуры. Можно исследовать влияние и на другие центральные эффекты 5-окситриптофана — тремор, стереотипию, гипотермическое действие у мышей, гипертермическое у кроликов, антагонизм к максимальному электрошоку у мышей и др. [Loew D., 1964; Buus Lassen J., 1975; Dooley D., Quock R., 1976].

При изучении влияния на феномен встряхивания головы у мышей 5-окситриптофан вводят в дозах 50 и 300 мг/кг внутрибрюшинно [Corney S. et al., 1963]. В дозе 50 мг/кг (ЭД<sub>4</sub>) 5-окситриптофан практически не вызывает встряхивания головы.

Ингибиторы МАО усиливают действие 5-окситриптофана в этой дозе. На фоне действия антидепрессантов — ингибиторов МАО, 5-окситриптофан в этой дозе вызывает множественные кивки. Антидепрессанты — блокаторы нейронального захвата, не усиливают действия этой дозы 5-окситриптофана.

В дозе 300 мг/кг 5-окситриптофан вызывает встряхивания головы, которые заметно уменьшаются под влиянием антидепрессантов. Наиболее активны атипичные антидепрессанты — миансерин, тразодон и др., но и антидепрессанты — блокаторы захвата моноаминов (имипрамин, дезипрамин, амитриптилин и др.), также обладают серотонинолитическим эффектом [Corney S. et al., 1963; Maj J. et al., 1977, 1978; Fuxe K. et al., 1977].

Судорожная активность 5-окситриптофана наиболее выражена через 20—30 мин после его введения, в эти сроки чаще и ведут счет встряхиваний головы.

Антидепрессанты — имипраминоподобные препараты и в большей степени ингибиторы МАО, проявляют антагонизм также по отношению к гипотермическому действию 5-окситриптофана у мышей [Щелкунов Е. Л., 1970 а, б]. Треморное действие 5-окситриптофана, а также его влияние на максимальный электрошок, стереотипию, гипертермическое действие под влиянием антидепрессантов (как ингибиторов МАО, так и блокаторов нейронального захвата) усиливается.

Ингибиторы МАО (главным образом типа А) в большей степени усиливают поведенческие эффекты 5-окситриптофана, чем блокаторы нейронального захвата серотонина [Ortmann R. et al., 1980].



**Влияние на эффекты агонистов серотониновых рецепторов:** квипазина, фенфлурамина, ЛСД. Изучается влияние на гипертермическое действие у кроликов, на встряхивания головы у мышей и крыс, на стимулирующее действие на флексорный рефлекс задней конечности у крыс и др. [Costa E. et al., 1971; Quock R. et al., 1976; Maj J. et al., 1976, 1977]. Антидепрессанты усиливают эти эффекты серотониномиметиков.

**Влияние на судорожное действие триптамина.** При введении внутривенно в дозе 5 мг/кг крысам и 25 мг/кг мышам (ЭД<sub>4</sub>) триптамин не оказывает заметного действия на состояние и поведение животных. После предварительного введения ингибиторов МАО триптамин в этих же дозах вызывает короткие (15 с) клонические судороги, а также «игру на рояле» передних лап, сгорбленную позу, животные пятятся назад, наблюдается одышка, цианоз хвоста и кончика морды и др., т. е. эффекты, характерные для больших доз триптамина (40 мг/кг ЭД<sub>98</sub>). Антидепрессанты с иным механизмом действия, как правило, эффектов триптамина не усиливают [Tedeschi D. et al., 1959].

#### в) Взаимодействие с веществами, активирующими центральные холинорецепторы

**Взаимодействие с ареколином, никотином, оксотреморином и другими холиномиметиками.** В опытах на белых мышах изучают уменьшение вызываемых холиномиметиками (ареколин, никотин, физостигмин, треморин, оксотреморин) гиперкинеза, судорог, гипотермии и других эффектов, а также летальных исходов.

Антидепрессанты, обладающие холинолитической активностью (амитриптилин, бутриптилин, доксепин и др.), предотвращают тремор, гипотермию, летальные исходы, а также и периферические парасимпатические эффекты, вызываемые холинергическими веществами [Rathbun R., Slater J., 1963; Ribbentrop A. et al., 1965].

Имипрамин, дезипрамин и другие имипраминоподобные препараты сильнее уменьшают гипотермию, чем тремор, и мало влияют на саливацию и лакримацию [Spencer R., 1965].

А. Puech (1978) полагает, что антагонизм с оксотремориновой гипотермией характерен для антидепрессантов независимо от наличия и выраженности антихолинергической активности.

При исследовании взаимодействия с оксотреморином на мышках исследуемые соединения вводят до внутрибрюшинного введения оксотреморина (0,25—0,5 мг/кг). Оценку тремора и ректальной температуры проводят через 30 и 60 мин после введения оксотреморина.

Влияние на центральные холинорецепторы изучается также в нашей лаборатории в опытах на кошках и кроликах по уменьшению десинхронизирующего действия на ЭЭГ антихолинэстеразных веществ галантамина (1—2 мг/кг), физостигмина (0,1—



0,2 мг/кг) и холиномиметика ареколина (0,25—0,5 мг/кг), введенных внутривенно.

Опыты проводят на ненаркотизированных, обездвиженных диплацином (4—6 мг/кг внутривенно) кошках и кроликах с хронически вживленными в разные области коры и подкорковых структур мозга электродами.

Галантамин, физостигмин и ареколин вызывают отчетливую десинхронизацию биоэлектрической активности. Антидепрессанты, обладающие центральным антихолинергическим действием (амитриптилин, имипрамин, доксепин, фторацетин, мапротилин), уменьшают или полностью снимают активацию ЭЭГ, вызванную указанными выше препаратами. Пиразидол, пиказан, азафен, кароксазон не обладают антагонизмом к десинхронизирующему действию антихолинэстеразных веществ [Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., 1981].

#### В. Фармакологические методы, основанные на изменении периферического действия нейромедиаторных и родственных веществ

Антидепрессанты могут влиять не только на центральные, но и на периферические эффекты, оказываемые норадреналином, серотонином, ацетилхолином и другими нейромедиаторными веществами.

Одними из показателей действия антидепрессантов является их влияние на вызываемые нейромедиаторными веществами изменения артериального давления.

Влияние на прессорную реакцию и другие симпатомиметические эффекты норадреналина, тирамина, L-дофа и др. Опыты проводят на интактных и наркотизированных собаках, кошках, крысах, кроликах, а также на крысах с разрушенным спинным мозгом.

Регистрируют реакцию артериального давления, а у кошек, кроме того, сокращение мигательной перепонки, вызванные перечисленными выше аминами и изменение этих показателей под влиянием антидепрессантов.

У интактных крыс измерение артериального давления проводят в хвостовой артерии, у наркотизированных животных с помощью канюли, введенной в сонную артерию. Прессорные амины вводят внутривенно до и спустя разные сроки (5, 10, 30, 60 мин и более) после введения исследуемых соединений.

Антидепрессивные вещества (не ингибиторы МАО) в большинстве случаев усиливают прессорные эффекты адреналина и норадреналина, они усиливают также действие моноаминов на мигательную перепонку, в то время как антидепрессанты — ингибиторы МАО, как правило, не усиливают действия экзогенных адреналина и норадреналина [Лапин И. П. и др., 1962; Sigg E. et al., 1963; Gyermek L., 1967].



Эффекты непрямодействующих аминов (тирамина, фенилэтиламина и др.) имидаминоподобные вещества уменьшают, тразодон, иприндол — не меняют, а антидепрессанты — ингибиторы МАО, усиливают [Bonaccorsi A., Garattini S., 1966; Rand M., Trinker F., 1968; Gluckman M., Baum T., 1969; Knoll J., 1976; Larochella P. et al., 1979].

Влияние на прессорную и депрессорную реакцию на серотонин у наркотизированных собак, кошек и крыс. Опыты проводят аналогично опытам с симпатомиметическими аминами на наркотизированных животных или на крысах с разрушенным спинным мозгом.

В ряде опытов для получения четкой прессорной реакции на серотонин животным вводят предварительно внутривенно атропин (1 мг/кг) и ганглиоблокаторы (гексоний или димеколин — 2—3 мг/кг), перерезают блуждающие нервы.

Антидепрессанты (не ингибиторы МАО) усиливают прессорную реакцию на серотонин у наркотизированных собак [Sabelli H., Sinay J., 1960; Dixon A. et al., 1977], но уменьшают ее у крыс с разрушенным спинным мозгом [Kwiatek H. et al., 1980].

Антидепрессанты — ингибиторы МАО, в первую очередь МАО типа А, усиливают действие серотонина на мигательную перепонку [Knoll J., 1976], но мало влияют на прессорную и депрессорную реакцию на серотонин [Burford H. et al., 1960].

Влияние на депрессорную реакцию, вызванную введением ацетилхолина и раздражением периферического отрезка блуждающего нерва. Исследование проводят на наркотизированных кошках. Введение ацетилхолина (1 мкг/кг внутривенно) или электростимуляцию блуждающего нерва проводят до и через разные сроки после внутривенного введения исследуемых веществ.

Антидепрессанты, обладающие периферической холинолитической активностью, уменьшают или исключают реакции на введение ацетилхолина и стимуляцию блуждающего нерва.

Из большого числа фармакологических методов (группы А, Б, В) первичного изучения антидепрессантов, весьма информативными для предварительного суждения о потенциальной антидепрессивной активности соединений, действующих подобно «типичным» трициклическим антидепрессантам, являются, судя по опыту нашей работы, следующие:

1. Антагонизм с резерпином. Ценность этого метода иллюстрируется тем, что соединения, увеличивающие содержание моноаминов в области постсинаптических рецепторов, даже при однократном их введении обнаруживают выраженный антагонизм с резерпином и резерпиноподобными веществами (тетрабеназин и др.). Это относится как к ингибиторам МАО, так и к блокаторам обратного нейронального захвата (имидаминоподобные препараты, номифензин, мапротилин, виллоксазин и др.).

Миансерин также повышает содержание норадреналина в синаптической щели, но не путем блокады обратного захвата.



а путем блокады пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов. Этот препарат, однако, не оказывает антирезерпинового действия. Это можно объяснить тем, что: а) для заметного повышения содержания норадреналина в синаптической щели, вероятно, необходимо более длительное (не однократное) воздействие на пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы (для проверки этого предположения нужны опыты по взаимодействию с резерпином при хроническом введении миансерина); б) миансерин обладает сильным центральным антисеротониновым действием, которое способно скорее усилить, чем уменьшить эффекты резерпина; в) возможно, что для антирезерпинового действия важно потенцирующее действие не только на норадренергическую, но и на дофаминергическую и серотонинергическую передачу: действительно, наибольший антирезерпиновый эффект оказывают ингибиторы МАО (неизбирательные и ингибиторы МАО типа А), действующие на все три моноамина, а также номифензин, сильно блокирующий захват дофамина, а затем имипраминоподобные вещества, в той или иной степени влияющие на инактивацию всех трех моноаминов. Избирательный блокатор захвата норадреналина — мапротилин (меньше влияющий на захват дофамина, чем дезметилимипрамин), оказывает меньший антирезерпиновый эффект, чем последний.

Антидепрессанты, мало влияющие на захват моноаминов (тразодон, миансерин, иприндол) совсем не проявляют антирезерпиновой активности или проявляют ее в незначительной степени.

Антагонизм с резерпином, обнаруживаемый большинством антидепрессивных средств при однократном их введении, по-прежнему остается важным тестом для отбора новых антидепрессивных средств.

2. Антагонизм с клофелином. Антидепрессивные препараты уменьшают депрессивные эффекты клофелина. Более отчетливо антагонизм с клофелином проявляется при хроническом введении антидепрессантов, что может свидетельствовать о необходимости адаптивных изменений под влиянием антидепрессантов рецепторной активности, в частности пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов.

Изучение антагонизма с клофелином имеет значение для первичного отбора антидепрессантов и еще большее для более подробного изучения потенциальных антидепрессивных средств.

3. Антагонизм с апоморфином. Этот эффект (по тесту гипотермии) характерен для имипраминоподобных веществ, номифензина, мапротилина, виллоксазина и др., т. е. для блокаторов захвата катехоламинов. Ни ингибиторы МАО, ни серотонинолитики (миансерин, тразодон) антагонизма с апоморфином не обнаруживают. Гипотермический эффект апоморфина имеет иное происхождение [Schelkunov E. L., 1977; Puech A. et al., 1978], чем такой же эффект резерпина, и дает возможность разграничить антидепрессанты — блокаторы захвата моноаминов, от

антидепрессивных средств.  
4. Взаимодей...

на (стереотипи...  
усиливающих к...  
скую передачу:  
очередь), затем  
действии с фен...  
аминовую пере...  
и виллоксазина  
их слабым влия...

5. Влияние  
блокирующие с...  
ные препараты  
тельного дезам...  
вают такие эфф...  
пию, гипертерми...  
санты — ингиби...  
хивания головой...  
ном. Антидепре...  
ствие, которое, к...  
ный эффект [С...  
С серотонинос...  
ственно антидеп...  
ществ, полагая...  
структур вызыва...  
норадренергичес...  
al., 1978].

Антагонизм с...  
свойством миан...  
вого, фенамино...  
Изучение антис...  
ным для оценки

Определение...  
используют сус...  
печени и мозга...  
крысах. Активн...  
и мозга крыс.



антидепрессантов — блокаторов окислительного дезаминирования моноаминов.

Способность антидепрессантов усиливать другие эффекты апоморфина (стереотипию, гиперлокомоцию; агрессивность и др.) проявляется менее отчетливо в острых опытах и становится заметнее при хроническом их введении, но она непостоянна и, как правило, не используется для отбора антидепрессивных средств.

**4. Взаимодействие с фенамином.** Усиление эффектов фенамина (стереотипии) более отчетливо проявляется у препаратов, усиливающих как норадренергическую, так и дофаминергическую передачу: ингибиторов МАО, номифензина (в первую очередь), затем у имипраминоподобных веществ. При взаимодействии с фенамином особенно сказывается влияние на дофаминовую передачу. Возможно, что отсутствие у мапротилина и виллоксазина фенаминопотенцирующего действия связано с их слабым влиянием на дофаминовые механизмы.

**5. Влияние на эффекты 5-окситриптофана.** Антидепрессанты, блокирующие обратный захват серотонина (имипраминоподобные препараты, цимелидин и др.), а также блокаторы окислительного дезаминирования аминов (ингибиторы МАО) усиливают такие эффекты 5-окситриптофана, как тремор, стереотипию, гипертермическое действие (у кроликов) и др. Антидепрессанты — ингибиторы МАО, увеличивают также феномен встряхивания головой у мышей и крыс, вызываемый 5-окситриптофаном. Антидепрессанты оказывают также антисеротониновое действие, которое, как полагают, ответственно за их противотревожный эффект [Crow T., 1978].

С серотониноблокирующим действием связывают также собственное антидепрессивное (тимолептическое) действие этих веществ, полагая, что уменьшение активности серотониновых структур вызывает активацию противоположных по эффекту — норадренергических структур [Shaw D. et al., 1977; Fuxe K. et al., 1978].

Антагонизм с серотонином является наиболее характерным свойством миансерина и тразодона, лишенных антирезерпинового, фенаминопотенцирующего и холинолитического действия. Изучение антисеротониновой активности представляется важным для оценки их антидепрессивных свойств.

## Г. Биохимические методы первичного исследования антидепрессантов

### а) Влияние на активность моноаминоксидазы

Определение проводят *in vitro* и *in vivo*. В опытах *in vitro* используют суспензии фрагментов митохондриальных мембран печени и мозга крыс. Опыты *in vivo* проводят также обычно на крысах. Активность печени определяют в гомогенатах печени и мозга крыс. Животных забивают в разные сроки после введе-



ния исследуемого препарата. Для определения активности МАО типа А применяют в качестве субстрата норадреналин и серотонин, для определения активности МАО типа Б применяют в качестве субстрата фенилэтиламин и бензиламин.

Для иллюстрации приводим порядок проведения опыта при изучении влияния пиразидола на активность МАО [Машковский М. Д., и др., 1975, 1981].

Влияние на активность МАО было исследовано *in vitro* и *in vivo*. Использовались беспородные крысы-самцы с массой тела 180—200 г. Пиразидол в дозах 5—50 мг/кг или изотонический раствор хлорида натрия (контрольные крысы) вводили внутривенно и животных забивали через 30 мин после введения препарата. Активность МАО определяли в 50% гомогенатах печени и мозга крысы, приготовленных на 10 mM фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 2% неионного детергента Тритона X-100. В опытах *in vitro* в качестве источника МАО были использованы фрагменты митохондриальных мембран печени [Горкин В. З. и Вережкина И. В., 1963] и мозга [Seiden L., Westley J., 1962]. В опытах с МАО мозга в качестве субстратов был использован (в мкмольях на 1,8 мл пробы): норадреналина битартрат — 4; серотонина креатининсульфат — 12, дофамина гидрохлорид — 6, тирамина гидрохлорид — 8, 2-фенилэтиламина гидрохлорид — 2. При определении активности МАО печени субстраты были использованы в следующих оптимальных концентрациях (в мкмольях на 1,8 мл пробы): серотонин и дофамин — 10, тирамин — 6, 2 — фенилэтиламин — 0,8. Оптимальные концентрации субстратов были подобраны в предварительных опытах. Об активности МАО судили по освобождению аммиака в процессе инкубации проб в течение 50 мин при температуре 37°C в атмосфере кислорода. Очищенные препараты МАО из печени свиньи получали по методу Ореланда [Oreland L., 1971]. В суспензиях фрагментов митохондриальных мембран белок определяли по методу Лоури, а в гомогенатах тканей по методу Петерсона [Peterson G., 1977].

#### б) Влияние на нейрональный захват моноаминов

Основным признаком захвата катехоламинов является повышение (часто незначительное) их содержания в тканях. Для изучения этого могут быть использованы методы, которые позволяют точно и специфично определить малые количества катехоламинов (флюориметрический, гистохимический, радиохимический и др.). Наиболее широкое распространение получил метод с использованием радиоактивных изотопов.

Удобной моделью для изучения фармакологического воздействия на процесс захвата являются синапсомы целого мозга или разных его отделов. Синапсомы (фракция изолированных нервных окончаний) являются местом наибольшего связывания медиаторов [Iversen L., 1974].

в) Разв  
Желательно исследо  
держание моноаминов  
тах и тканях и в пер  
ление метаболитов с мо  
В связи с новыми д  
действия «типичных» и  
но тестирование новых  
связанным со специфич  
гические, на дофамине  
новые рецепторы и спе  
циклических антидепре  
В качестве радиол  
зуют [3H]-WB4101 —  
ти бензодиазепин, для  
β-адренорецепторов —  
ногих рецепторов — [3H]-  
спироперидол, мускар  
специфических мест с  
прамин [Maggi A. et al.]  
Д. Влия  
и простые а)  
По методу, предл  
стояние животных  
отмечают сохра  
14—402



Синапсомы можно получить из мозга крыс методом Виттакера в модификации А. Шевцова и соавт. (1972). Состав инкубационной среды, в которой изучают захват синапсомами радиолигандов, описан в соответствующих исследованиях [Машковский М. Д. и др., 1976]. Выделение синапсом из инкубационной среды и регистрацию активности осуществляют по методу Снайдера [Snyder S., Coyle J., 1969]. Радиоактивность измеряют методом жидкостного сцинтилляционного счета.

Разные антидепрессанты в различной степени тормозят обратный захват тех или иных моноаминов.

Влияние на нейрональный захват моноаминов можно изучать также в опытах *in vivo*. Метод основан на использовании соединений Н77/77 (4- $\alpha$ -диметил-мета-тирамина) и Н12/75 (4-метил- $\alpha$ -этил-мета-тирамина), которые высвобождают соответственно норадреналин и серотонин, проникая в окончания норадренергических и серотонинергических волокон. При блокаде мембранного насоса, вызываемой антидепрессантами, высвобождающий эффект Н77/77 и Н12/75 не проявляется [Машковский М. Д. и др., 1975; Carlsson A. et al., 1969a,b].

#### в) Разные биохимические методы

Желательно исследование влияния антидепрессантов на содержание моноаминов и их основных метаболитов в разных органах и тканях и в первую очередь в мозге и крови и на выделение метаболитов с мочой.

В связи с новыми данными о нейрхимических механизмах действия «типичных» и «атипичных» антидепрессантов возможно тестирование новых химических соединений по показателям, связанным со специфическим влиянием на  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -адренергические, на дофаминергические, серотонинергические, мускариновые рецепторы и специфические «места связывания» для трициклических антидепрессантов.

В качестве радиолигандов для  $\alpha_1$ -адренорецепторов используют [ $^3\text{H}$ ]-WB4101 — 2-[(2,6-диметокси)феноксиптиламино]метилбензодноксан, для  $\alpha_2$ -адренорецепторов [ $^3\text{H}$ ]-клонидин, для  $\beta$ -адренорецепторов [ $^3\text{H}$ ]-дигидроалprenолол, для серотониновых рецепторов — [ $^3\text{H}$ ]-серотонин, для дофаминовых — [ $^3\text{H}$ ]-спироперидол, мускариновых — [ $^3\text{H}$ ]-хинуклидилбензилат, для специфических мест связывания антидепрессантов — [ $^3\text{H}$ ]-имипрамин [Maggi A. et al., 1980; Raisman R. et al., 1980].

#### Д. Влияние на поведенческие реакции

##### а) Влияние на общее состояние и простые поведенческие реакции у белых мышей

По методу, предложенному S. Irwin (1968), оценивается состояние животных после введения им исследуемых соединений: отмечают сохранение или изменение способности к обычной ло-



комощи, наличие или отсутствие феномена Штраубе, изменения позы, положения лап (хождение на кончиках лап, распознание конечностей, подпрыгивание, боковое положение и др.), изменение окраски кожи, частоты дыхания, температуры тела, сохранение или утрату рефлекторной возбудимости, наличие тремора и судорог, способности повисать на сетке, удерживаться на вращающемся стержне и др. Автор дает подробное толкование того или иного изменения этих показателей, а также оценку этих изменений в баллах.

#### б) Влияние на эмоционально-стрессовые состояния

Поведенческие эквиваленты аффективных расстройств описаны у разных видов животных. У собак и обезьян могут развиваться реактивные депрессии. А. В. Вальдман и др. (1979) описывают развитие депрессивноподобного состояния у котят, сопровождающегося эмоциональными, двигательными и соматическими расстройствами при создании повторной конфликтной ситуации с аperiodическим электроболевым подкреплением (опыты в камере с электродным полом). По поведенческим проявлениям удается выделить два вида депрессивноподобного состояния: а) с увеличенной заторможенностью и б) с повышенной двигательной активностью.

Описан метод создания стрессового состояния (тест «отчаяния»), вызываемого у крыс и мышей форсированным плаванием. Крыс или мышей помещают в узкий цилиндр. Диаметр цилиндра для мышей 10 см, высота 25 см, для крыс диаметр 18 см, высота 40 см. Цилиндр наполняют на  $\frac{1}{3}$  водой, из которой животные пытаются выбраться, совершая плавательные движения. Затем эти попытки прекращаются, и животные принимают характерную, неподвижную позу, которую авторы метода [Porsolt R. et al., 1977] расценивают, как проявление подавленности, «отчаяния». Время этой иммобилизации сокращается и животные дольше плавают под влиянием антидепрессантов. Эффект отмечен при применении имипрамина, миансерина, транилципромина и других антидепрессантов независимо от механизма их действия [Porsolt R. et al., 1977, 1978; Schindler U. et al., 1979]. Нами эффект отмечен при применении пиразидола.

А. В. Вальдман и М. М. Козловская (1973) разработали модели депрессивного состояния и гиперэмоциональности, основанные на сдвиге интрацентральных отношений между активирующими и тормозными системами мозга. Опыты проводили на кроликах с электродами, вживленными в медиальные и латеральные отделы септальной области и в задние отделы гипоталамуса. Применяли поочередное раздражение септальной зоны (10—30 стим/с, 1—2 в, 3 мин) и гипоталамуса (300 стим/с, 1—3 в, 30 с), а также попарную стимуляцию обеих зон в разных комбинациях.

Стимуляция м...  
жалась сниже...  
депрессии, вялой...  
ампатического т...  
На этом фоне...  
защитительная р...  
Такие состояни...  
эмоциональным ф...  
ых отделов пере...  
к ажитированной...  
мирание в позе...  
ского тонуса и др...  
Раздражение...  
провождалось по...  
сти, гипермотори...  
визирующего д...  
Антидепрессан...  
зах 0,3—3 мг/кг...  
нального угнетен...  
тальной зоны, и...  
поталамуса. В...  
ослабляли гипер...  
поталамуса. Док...  
тривенно, парал...  
подавлял проявл...  
Для исследо...  
модели агрессив...  
изоляции [Yen...  
через электродн...  
нием штаммов...  
Антидепрессан...  
уменьшают мно...  
et al., 1959;  
1978].  
В качестве...  
сантов определ...  
менением специ...  
son T., Thieme...  
паратов, в том...  
дений не вызы...  
ных. При введ...  
локомоторию [D...  
Для номифенз...  
сти в малых до...  
При повторном...  
признаками во...  
активности [H...



Стимуляция медиальных отделов септальной зоны сопровождалась снижением эмоциональной реактивности, развитием депрессии, вялой заторможенности, уменьшением мышечного и симпатического тонуса.

На этом фоне не развивалась эмоциональная агрессивная — оборонительная реакция, вызванная раздражением гипоталамуса. Такое состояние служило моделью депрессии со сниженным эмоциональным фоном и ареактивностью. Стимуляция латеральных отделов перегородки вызывала состояние, приближающееся к ажитированной форме депрессии (ступорозное состояние, замирание в позе напряжения и тревоги, повышение симпатического тонуса и др.).

Раздражение перивентрикулярных ядер гипоталамуса сопровождалось появлением гиперэмоциональности, агрессивности, гипермоторики, что служило моделью для выявления транквилизирующего действия.

Антидепрессанты — имипрамин и дезметилимипрамин, в дозах 0,3—3 мг/кг внутривенно устраняют проявления эмоционального угнетения, связанные с раздражением медиальной септальной зоны, и усиливают эффекты, вызванные активацией гипоталамуса. В дозах 3—6 мг/кг внутривенно эти препараты ослабляли гиперэмоциональность, вызванную стимуляцией гипоталамуса. Доксепин даже в малых дозах 0,05—0,1 мг/кг внутривенно, параллельно с устранением септального торможения подавлял проявления эмоциональности и возбуждения.

Для исследования антидепрессантов используются также модели агрессивного поведения у мышей и крыс, вызванного изоляцией [Yen C. et al., 1959], электрическим раздражением через электродный пол [Tedeschi R. et al., 1959], использованием штаммов крыс, убивающих мышей [Horovitz Z. et al.].

Антидепрессанты, особенно антидепрессанты — седатики, уменьшают многие виды агрессивного поведения [Tedeschi R. et al., 1959; Horovitz Z. et al., 1966; Schnieden H. et al., 1978].

В качестве дополнительных методов изучения антидепрессантов определяется двигательная активность животных с применением специальных актометров (Animex, Varimex) [Svensson T., Thieme G., 1969]. Большинство антидепрессивных препаратов, в том числе и ингибиторы МАО, при однократном введении не вызывают изменений двигательной активности животных. При введении их в больших дозах они скорее подавляют локомоцию [Domenjoz R., Theobald W., 1959; Horita A., 1970]. Для номифензина известно уменьшение двигательной активности в малых дозах и увеличение — в больших [Simon P., 1978]. При повторном введении ингибиторов МАО наряду с другими признаками возбуждения отмечается увеличение двигательной активности [Horita A., 1970].



### в) Влияние на условные рефлексы

Изучение влияния антидепрессантов на центральную нервную систему может также производиться с использованием методов условных рефлексов.

Исследуют условные рефлексы с позитивным и негативным подкреплением, «оперантное» поведение, модельные «психотические» состояния, вызываемые электрическим и химическим раздражением структур головного мозга и др.

Широкое распространение в фармакологическом эксперименте получил метод условных электрооборонительных рефлексов избегания у крыс [Cook L., Weidly E., 1957].

В исследованиях, проведенных в нашей лаборатории [Рощина Л. Ф., 1971], антидепрессанты с седативными компонентами действия (амитриптилин, доксепин, фторацизин и в меньшей степени мапротилин и азафен) оказывали угнетающее действие на условный рефлекс избегания. Имипрамин в малых дозах (0,5—1—2 мг/кг внутривенно) оказывает слабое стимулирующее действие, а в дозах 5—10 мг/кг и выше оказывает тормозное влияние на условные рефлексы. Различное влияние на условнорефлекторную деятельность в зависимости от дозы обнаружено также у имипрамина и инказана: стимулирующий эффект при дозах 1—2 мг/кг и тормозное действие при дозах 10—25 мг/кг и выше [Рощина Л. Ф., 1980].

### г) Влияние на биоэлектрическую активность мозга

При изучении психотропных препаратов, в том числе антидепрессантов, часто используют электроэнцефалографические методы. Их нельзя отнести к обычным методам «скрининга», но они могут быть использованы для более углубленного изучения соединений, обнаруживших активность в обычных скрининговых тестах.

В лаборатории фармакологии ВНИХФИ изучение влияния антидепрессантов на биоэлектрическую активность мозга проводят обычно на пенаркотизированных, обездвиженных диплацином (4—6 мг/кг внутривенно) кошках в условиях искусственного дыхания и кроликах с хронически вживленными электродами. Биопотенциалы отводят биполярно от зрительной, теменной и сенсорной областей коры мозга, ретикулярной формации среднего мозга, дорсального гиппокампа, миндалин и других структур.

Изучают влияние соединений на спонтанную биоэлектрическую активность коры и подкорковых структур мозга, изменение реакции активации, вызванной электростимуляцией ретикулярной мезэнцефалической формации, ноцицептивным и звуковым раздражениями, изменение судорожной активности гиппокампа, вызванной электрическим раздражением этой структуры мозга, изменение реакции перестройки коркового ритма



(реакция «усвоения» или «следования»), вызванной ритмической фотостимуляцией.

Антидепрессанты различной химической структуры оказывают различное влияние на ЭЭГ. Препараты, обладающие преимущественно стимулирующим действием на центральную нервную систему: номифензин, виллоксазин вызывают десинхронизацию ЭЭГ [Trimble M. et al., 1977; Neal H., Bradley P., 1978].

Антидепрессанты, оказывающие седативное действие: амитриптилин, доксепин, мапротилин, фторацизин, вызывают синхронизацию ЭЭГ [Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., 1981; Mooge R., White R., 1975; Neal H., Bradley P., 1978]. Синхронизирующим действием обладает также имипрамин [Машковский М. Д. и др., 1962; Himwich H. et al., 1962].

Антидепрессанты, вызывающие синхронизацию ЭЭГ и обладающие центральной антихолинергической активностью (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, дезметилимипрамин, доксепин, фторацизин, мапротилин), угнетают или полностью блокируют реакцию «пробуждения», вызванную электростимуляцией ретикулярной формации среднего мозга [Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., 1981; U'Prichard D. et al., 1978]. Антидепрессанты, оказывающие преимущественно активирующее влияние на ЭЭГ и лишенные центрального холинолитического эффекта (азафен, пиразидол, инказан, номифензин и в меньшей степени виллоксазин) вызывают снижение порога реакции «пробуждения», оказывают стимулирующее влияние на восходящую активирующую систему мозга [Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., 1981].

### Е. Вычислительные методы

В последние годы обсуждается вопрос о возможности применения электронно-вычислительной техники для прогнозирования фармакологической активности новых химических соединений [Голендер В. Е., Розенблит А. Б., 1978]. Предложено использовать «машинный метод» для первичного отбора психотропных препаратов, в том числе антидепрессантов [Лаврецкая Э. Ф. и др., 1977]. Метод основан на «распознавании образа» с помощью ЭВМ, использование которой позволяет облегчить сопоставление фармакологических данных, полученных при «тестировании» разных химических соединений на психотропную активность и найти классификационные критерии, позволяющие отнести исследованные соединения к той или другой группе психотропных препаратов. Данные, полученные этим методом, являются пока предварительными.

## 2. Разные исследования

Соединения, отобранные в результате первичных исследований в качестве потенциальных антидепрессантов, должны быть изучены по целому ряду дополнительных показателей, характе-



ризирующих их влияние на разные органы и системы организма. Токсикологическая оценка новых соединений проводится в соответствии с общими требованиями, предъявленными к изучению новых препаратов. Обязательным условием является изучение действия вновь предлагаемого препарата (как в токсикологических, так и в фармакологических опытах) на животных разных видов и при различных способах введения, особенно при тех способах, которые будут рекомендованы для применения препарата в медицинской практике.

Поскольку опыт применения многих, особенно трициклических, антидепрессантов показывает, что они могут оказывать кардиотоксическое действие, необходимо тщательно исследовать влияние новых антидепрессантов на сердечно-сосудистую систему. Данные, полученные при исследовании метаболизма и элиминации разных антидепрессантов, свидетельствуют о необходимости изучения влияния новых препаратов на функции печени и почек.

Сравнительная оценка вновь предлагаемых антидепрессантов и известных препаратов должна включать сопоставление всех наиболее важных фармакологических, биохимических, токсикологических и других показателей. Таким образом, в настоящее время разработан целый ряд методов, используемых при доклиническом изучении антидепрессантов. Эти методы появлялись и совершенствовались по мере создания новых антидепрессантов, изучения их фармакологических свойств и механизмов их действия, и они отражают определенный этап в развитии современной психофармакологии.

Как уже указывалось, пока нет еще специфических, адекватных моделей депрессивных состояний. Методы, основанные на изменениях эмоциональных, двигательных и соматических реакций, представляют большой интерес, но пока нет еще достаточного опыта их практического применения. Что касается наиболее широко используемых методов, то в большинстве своем они являются косвенными, свидетельствующими не непосредственно об антидепрессивном эффекте, а об изменениях определенных фармакологических физиологических, биохимических показателей, которые в той или другой степени связаны с механизмами действия наиболее известных антидепрессивных препаратов. Несмотря, однако, на то что эти методы являются косвенными, они имеют несомненную информативную ценность. Изменение под влиянием изучаемых химических соединений нейромедиаторного процесса на разных его уровнях изменения эффектов различных специфически действующих нейротропных веществ объективно отражают влияние соединений на определенные звенья нейрохимических процессов мозга, и именно те, с которыми по современным представлениям в той или другой степени связан патогенез депрессий.

Метод как путь исследования, направленный на решение определенных задач, должен отражать объективные законы дей-



ствительности. По мере раскрытия механизмов деятельности мозга, совершающихся в нем нейрохимических и нейрофизиологических процессов, совершенствуются методы исследования психотропных препаратов. Однако какими бы совершенными ни были отдельные методы, получаемые при их помощи результаты должны сопоставляться с результатами, получаемыми другими методами и оцениваться в совокупности, в диалектическом единстве. Как показывает большой опыт разных исследователей при таком подходе, т. е. при суммированной, критической оценке, данные, получаемые современными методами, могут успешно применяться для «скрининга» потенциальных антидепрессантов.

Существующие в настоящее время экспериментальные методы находятся, однако, на уровне современных знаний, и они могут в основном «предсказывать» наличие антидепрессивной активности, более или менее сходной с активностью уже существующих антидепрессантов. Медицине же нужны антидепрессанты новых типов действия, имеющие новые качественные особенности, более совершенные по сравнению с уже существующими. Для создания таких препаратов нужны и более совершенные методы исследования. Для этого в первую очередь необходимы новые теоретические знания, особенно новые сведения о патогенезе депрессий. Актуальной задачей психофармакологии является в связи с этим дальнейшее углубленное изучение механизмов депрессий и разработка новых методов оценки антидепрессивной активности.



## Список литературы

- Авдулов Н. А., Майсов Н. И. Сравнительная оценка влияния антидепрессантов различных групп на обратный захват медиаторов синапсами мозга крыс. — Тезисы докладов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ, Рига, 1981, с. 58—59.
- Авруцкий Г. Я., Вертоградова О. П. Новый советский антидепрессант азафен и его место в лечении депрессий. — Нов. лекарств. препараты (экспресс-информация), 1973, № 1, с. 9—20.
- Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. — М.: Медицина, 1981. — 495 с.
- Авруцкий Г. Я., Громова В. В., Зайцев С. Г. Лечение депрессий пипразидолом. — Журн. невропатол. и психиатр., 1975, № 5, с. 734—741.
- Авруцкий Г. Я., Гуревич И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. — М.: Медицина, 1974. — 471 с.
- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Прохорова И. С. Внезапная отмена психотропных средств. — Журн. невропатол. и психиатр., 1974, № 6, с. 923—930.
- Адрианов О. С. О принципах организации интегративной деятельности мозга. — М.: Медицина, 1976. — 280 с.
- Аксенова И. О. Терапевтически резистентные депрессивные состояния. — Журн. невропатол. и психиатр., 1979, № 4, с. 473—487.
- Альтшулер Р. А., Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Фармакологические свойства сиднофена. — Фармакол. и токсикол., 1972, № 4, с. 406—409.
- Андреева Н. И., Машковский М. Д. Исследование противосеротониновых и противогистаминных свойств некоторых производных 1.10-триметиленипразино(1,2-а)индола. — Фармакол. и токсикол., 1968, № 3, с. 326—238.
- Андреева Н. И., Машковский М. Д. Фармакологическое исследование нового отечественного антидепрессанта инказана. — Фармакол. и токсикол., 1980, № 2, с. 133—137.
- Андреева Н. И., Алтухова Л. Б., Гринев А. Н. и др. Исследование психотропной активности в ряду производных пиперазино(1,2-а)индола. — Фармакол. и токсикол., 1974, № 5, с. 524—527.
- Андреева Н. И., Глушков Р. Г., Машковский М. Д. Новый антидепрессант инказан. — Хим.-фарм. журн., 1979, № 4, с. 111—114.
- Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств. — Л.: Медицина, 1974. — 295 с.
- Аничков С. В., Гребенкина М. А. Фармакологическая характеристика холинорецепторов центральной нервной системы. — Бюлл. exper. биол., 1946, № 3, с. 28—31.
- Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 448 с.
- Анохина И. П. Нейрохимические механизмы психических заболеваний. — М.: Медицина, 1975. — 320 с.
- Анохина И. П., Гамалея Н. Б. Современные биохимические концепции психических заболеваний. Сообщение II. Роль изменений системы биогенных аминов в патогенезе аффективных расстройств. — Журн. невропатол. и психиатр., 1980, № 6, с. 921—930.
- Ануфриев А. К. Скрытые эндогенные депрессии. Сообщение I. Псевдоорганическая невросоматическая симптоматика. — Журн. невропатол. и психиатр., 1978, № 6, с. 857—862.



- Ануфриев А. К. Скрытые эндогенные депрессии. Сообщение II. Клиническая систематика. — Журн. невропатол. и психиатр., 1978, № 8, с. 1202—1208.
- Ашмарин И. П., Ерошкин М. Ю., Ковалева Т. А., Рожанец В. В. Олигопептиды мозга — анальгетики, стимуляторы памяти и сна. — Молек. биол., 1978, № 5, с. 965—980.
- Бабаян Э. А., Руденко Г. М., Ульянова Г. А. и др. Клинические исследования пиразидола (анализ данных Фармакологического комитета). — В кн.: Новые психотропные средства. — Львов, 1978, с. 25—31.
- Бажин А. А., Нуллер Ю. Я. Применение хлорацизина для лечения депрессивных состояний. — Журн. невропатол. и психиатр., 1963, № 10, с. 1546—1548.
- Бару А. М., Краева В. С. Изменения содержания норадреналина и синтез ядерной РНК в головном мозге крыс при нарушении эмоционального и условнорефлекторного поведения. — Бюлл. экспер. биол., 1975, № 9, с. 36—39.
- Бельтюкова Т. А. Влияние пиразидола на содержание дофамина и норадреналина в некоторых отделах мозга у крыс. — Новые лекарств. препараты (экспресс-информация), 1980, № 12, с. 16—20.
- Бриедэ Я. Л., Германе С. К. Влияние тиролиберина на биоэлектрическую активность корковых и подкорковых структур головного мозга кролика. — В кн.: Тезисы докладов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. — Рига, 1981, с. 32—32.
- Букреев В. И. Влияние пиридоксина на психопатологию и патохимию депрессий инволюционного возраста. — Журн. невропатол. и психиатр., 1978, № 3, с. 402—408.
- Бунатян Г. Х. Новейшие достижения в области биохимии и биохимической фармакологии  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. — Журн. Всесоюз. хим. об-ва., 1976, № 2, с. 130—136.
- Вальдман А. В., Загоревский В. А., Козловская М. М. и др. Нейрохимические механизмы и спектр действия антидепрессантов новых классов бициклических гетероциклов. — В кн.: Тезисы докладов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. — Рига, 1981, с. 66—66.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. Выявление антидепрессивной активности на нейрофизиологической модели. — Фармакол. и токсикол., 1973, № 2, с. 139—142.
- Вальдман А. В., Козловская М. М., Медведев О. С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. — М.: Медицина, 1979. — 360 с.
- Вальдман А. В., Шмидт Ю., Козловская М. М. и др. Психотропная активность тиазохромана. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 3, с. 270—275.
- Вартанян М. Е. Теоретические аспекты учения об эндогенных психозах (структура знания и методология). — Журн. невропатол. и психиатр., 1980, № 4, с. 483—489.
- Вартанян Ф. Е., Герчиков Л. Н. Побочные реакции и нежелательные комбинации психотропных средств. — Журн. невропатол. и психиатр., 1980, № 3, с. 289—292.
- Васильевых Л. Г., Глушков Р. Г., Горкин В. З. и др. Кинетика ингибирования митохондриальной моноаминоксидазы инказаном. — Хим.-фарм. журн., 1979, № 7, с. 20—24.
- Вертран Ж., Режас С. Базовое лечение мигрени с помощью сандомиграна. — Sandoz Rev., 1977, № 1, с. 29—31.
- Веселовский В. В., Даниленко А. М., Дацишин Б. Я. и др. Эффективность пиразидола при различных видах депрессии. — Новые лекарств. препараты (экспресс-информация), 1981, № 1, с. 10—13.
- Вигдорчик В. М., Трубицына Т. К., Гаврилова Н. В. и др. Установление абсолютной конфигурации диастереоизомеров  $L'\alpha'$ -глутамил- $\alpha$ -метилтриптамина и сравнение их свойств со свойствами индопана. — Хим.-фарм. журн., 1977, № 3, с. 14—18.
- Виноградов В. В., Крылов С. С. О связи химического строения и биологического действия трициклических антидепрессантов. — В кн.: Тезисы доклада



- дов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. — Рига, 1981, с. 53—53.
- Вихляев Ю. И., Каверина Н. В. К фармакологии хлорацизина. — Фармакол. и токсикол., 1959, № 1, с. 28—33.
- Вихляев Ю. И., Ландо Л. И., Артеменко Г. И. и др. Нейрохимические аспекты корректорного действия фторацизина при трифтазиновой каталепсии у крыс. — Фармакол. и токсикол., 1976, № 4, с. 407—411.
- Гиляровский В. А. Психиатрия: Руководство для врачей, 4-е изд. — М.: Медгиз, 1954. — 520 с.
- Голендер В. Е., Розенблит А. Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. — Рига: Зинатне, 1978. — 231 с.
- Голиков С. Н., Фисузон Ю. И. Холинолитические и адреноблокирующие средства в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1978. — 318 с.
- Гольдовская И. Л. О возможностях и ограничениях лечения психотропными средствами лиц, страдающих глаукомой. — Журн. невропатол. и психиатр., 1974, № 2, с. 1402—1405.
- Горкин В. З. Новые данные о природе и свойствах моноаминоксидаз и ингибиторах этих ферментов. — Журн. Всесоюз. хим. о-ва, 1976, № 2, с. 181—186.
- Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине. — М.: Медицина, 1981. — 336 с.
- Горкин В. З., Вережкина И. В. Частичная очистка моноаминоксидазы митохондрий печени крысы. — Вопр. мед. химии, 1963, № 9, с. 315—317.
- Горкин В. З., Татьяненко Л. В., Краснокутская Д. М. и др. Об избирательном блокировании гармином и родственными трициклическими соединениями ферментативного дезаминирования серотонина. — Биохимия, 1967, № 3, с. 510—519.
- Горкин В. З., Татьяненко Л. В., Трубицына Т. К., Машковский М. Д. Сравнительное исследование некоторых особенностей фармакодинамики и анти-моноаминоксидазной активности  $\alpha$ -метил-триптамина (индопана) и 1-N-метил- $\alpha$ -метилтриптамина. — Фармакол. и токсикол., 1967, № 5, с. 593—597.
- Гортинская Т. В., Ныrkova В. Г., Савицкая Н. В. и др. Синтез замещенных 5Н-пиридазино(3,4-b)[1,4]бензоксазина(3,4-диазафеноксазина). — Хим.-фарм. журн., 1972, № 5, с. 8—10.
- Гортинская Т. В., Ныrkova В. Г., Савицкая Н. В. и др. Синтез и фармакологическое изучение 10Н-пиридазино(4,5-b)[1,4]-бензоксазинов(2,3-диазафеноксазинов). — Хим.-фарм. журн., 1977, № 8, с. 27—33.
- Гортинская Т. В., Синюхин В. Н., Остроумова Н. Г. и др. О метаболизме у крыс нового антидепрессанта азафена. — Фармакол. и токсикол., 1973, № 6, с. 673—677.
- Гриценко А. Н., Ермакова З. И., Журавлев С. В. и др. Фторацизин и его аналоги. — Хим.-фарм. журн., 1971, № 6, с. 18—20.
- Гурович И. Я., Кельмишкейт Э. Г. О некоторых осложнениях при лечении психотропными средствами. — Журн. невропатол. и психиатр., 1964, № 10, с. 1564—1570.
- Дашевский В. Г. Конформация семичленного цикла и биологическая активность трициклических антидепрессантов. — Хим.-фарм. журн., 1981, № 2, с. 10—14.
- Денисенко П. П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. — М.: Медицина, 1980. — 282 с.
- Джалиашвили Т. А. Изучение активности аденилатциклазы во фракциях, обогащенных клетками глии и синапсоматами. — Сообщение АН Груз. ССР, 1980, № 2, с. 482—483.
- Дмитриева Т. Б. К вопросу о дифференциальной диагностике депрессивных состояний в пубертатном периоде. — Журн. невропатол. и психиатр., 1980, № 2, с. 237—242.
- Доляженко А. Т., Комиссаров И. В. Особенности пресинаптического действия антидепрессантов разного химического строения. — Тезисы докладов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. — Рига, 1981, с. 14—14.



- Ермолаева В. Г., Яшунский В. Г., Полежаева А. И., Машковский М. Д. Синтез и фармакологические свойства некоторых производных октагидроакридина. — Хим.-фарм. журн., 1968, № 6, с. 20—23.
- Жеребченко П. Г., Головчинская Е. С., Костяновский Р. Г. и др. О роли окислительного дезаминирования в механизме радиозащитного действия некоторых аминов. — Журн. общей биол., 1960, с. 157—159.
- Жидкова А. М., Граник В. Г., Глушков Р. Г. и др. Синтез и фармакологическая активность производных пирроло-, пиридо- и азепино-(2,3-b)-хинолинов. — Хим.-фарм. журн., 1976, № 5, с. 18—23.
- Зайцев В. П. Сравнительная эффективность некоторых трициклических антидепрессантов у больных хронической ишемической болезнью сердца. — Клин. мед., 1977, № 9, с. 114—118.
- Зайцев В. П., Кольцова Т. И. Применение трициклических антидепрессантов при ишемической болезни сердца. — Клин. мед., 1980, № 6, с. 30—35.
- Зайцева К. А. Сравнительное влияние пиразидола и имизина на ЭКГ и некоторые другие показатели сердечной деятельности. — Фармакол. и токсикол., 1977, № 4, с. 400—403.
- Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. — М.: Медицина, 1973. — 271 с.
- Захарова Н. Н. Об участии холинергических механизмов в отрицательных эмоциях человека. — Журн. высш. нерв. деят., 1973, № 3, с. 532—537.
- Ильюченко Р. Ю. Влияние ипразида на биоэлектрическую активность мозга. — Журн. невропатол. и психиатр., 1959, № 8, с. 972—979.
- Ильюченко Р. Ю. Фармакология поведения и памяти. — Новосибирск: Наука, 1972. — 221 с.
- Комиссаров И. В., Абрамец И. И., Долженко А. Т., Козлова Н. А. Влияние тиролиберина на функцию нервных клеток в изолированной нервной ткани. — В кн.: Тезисы докладов 4-го симпозиума по целенаправленному изысканию новых физиологически активных веществ. Рига, 1981, с. 6—6.
- Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. — М.: Медицина, 1980, 359 с.
- Кудрин А. Н., Давыдова О. Н., Крендаль Ф. П. Фармакологическая несовместимость нейролептиков и транквилизаторов с другими лекарственными средствами. — Журн. невропатол. и психиатр., 1977, № 4, с. 587—590.
- Кузнецов С. Г., Голиков С. Н. Синтетические атропиноподобные вещества. — Л., 1962. — 224 с.
- Кулинский В. И., Кононова Л. И., Саворенко Н. С. Исследование обмена триптамина у человека. — Вопр. мед. химии, 1979, № 4, с. 387—392.
- Лаврецькая Э. Р., Кабанкин А. С., Лексина Л. А. и др. О методах первичного отбора психотропных препаратов и машинном прогнозировании вида психотропной активности. — Хим.-фарм. журн., 1977, № 8, с. 41—47.
- Лапин И. П. Биохимическая фармакология и применение для лечения заболеваний нервной системы негидразиновых антидепрессантов. — Журн. Всесоюз. хим. О-ва, 1964, № 9, с. 438—447.
- Лапин И. П. Сравнительные фармакологические данные к применению хлорцизина и тофранила в психиатрической практике. — Журн. невропатол. и психиатр., 1964, № 2, с. 281—289.
- Лапин И. П. Кинурениновый путь обмена триптофана и его роль в функции нервной системы и в действии психотропных препаратов. — Журн. Всесоюз. хим. О-ва, 1976, № 2, с. 151—156.
- Лапин И. П. Обладает ли кинуренин нейротропной активностью? — В кн.: Серотонинергические процессы в действии психотропных веществ. Л., 1970, с. 113—138.
- (Лапин И. П.) *Lapin I. P.* Adrenergic nonspecific potentiation of yohimbine toxicity in mice by antidepressants and related drugs and antiyohimbine action of antiadrenergic and serotonergic drugs. — *Psychopharmacology*, 1980, vol. 70, N 2, p. 179—185.
- (Лапин И. П., Оксенкруз Г. Ф.) *Lapin I. P., Oxenkrug G. F.* Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect. — *Lancet*, 1969, vol. 1, N 7587, p. 132—136.



- Лапин И. П., Самсонова М. Л. Сравнение фармакологической активности и токсичности антидепрессантов ниламида, фенелзина и ипрониазида. — Фармакол. и токсикол., 1969, № 5, с. 526—530.
- Лапин И. П., Ксенофонтова Т. А., Квитко И. Я., Порай-Кошиц Б. А. Центральная нейротропная активность аминопропильных и аминопропионильных производных иминодибензила и дифениламина и связь ее с константами ионизации. — Фармакол. и токсикол., 1970, № 1, с. 8—13.
- Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Влияние тофранила на эффекты адреналина, норадреналина и фенамина. — Журн. невропатол. и психиатр., 1962, № 2, с. 183—187.
- Либерман С. С. Влияние ипрониазида на гипотермическое и седативное действие резерпина и аминазина. — Журн. невропатол. и психиатр., 1959, № 4, с. 396—401.
- Лопатина К. И., Артеменко Г. Н., Соколова Т. В. и др. Изыскание веществ с антидепрессивными свойствами среди оксопроизводных 1,3-бензтиазина. — В кн.: Тезисы докладов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1981, с. 59—59.
- Майзелис М. Я. О влиянии психотропных средств (аминазин, мажептил, триседил) на синтез белка в разных отделах мозга крыс. — Бюлл. exper. биол., 1975, № 5, с. 62—64.
- Марченко Н. Б., Граник В. Г., Глушков Р. Г. и др. Синтез и фармакологическая активность производных 2-диметиламинохинолина и 1,2,3,4-тетрагидронафтиридина. — Хим.-фарм. журн., 1973, № 11, с. 49—53.
- Маршалкин М. Ф., Полежаева А. И., Машковский М. Д., Яхонтов Л. Н. Синтез и фармакологическое изучение производных 5,6,7,8-тетрагидро-γ-карболина. — Хим.-фарм. журн., 1973, № 11, с. 11—13.
- Матвеев В. Ф., Прокудин В. Н., Бардеништейн А. М., Курашов А. С. Особенности тимоаналептического действия нового отечественного препарата инказана. — Новые лекарств. препараты (экспресс-информация), 1979, № 5, с. 11—18.
- Машковский М. Д. Антигистаминные препараты. — Фармакол. и токсикол., 1947, № 1, с. 59—64.
- Машковский М. Д. Фармакологические свойства аминазина и других препаратов фенотиазинового ряда. — Журн. невропатол. и психиатр., 1956, № 2, с. 81—93.
- Машковский М. Д. Нейролептические вещества фенотиазинового ряда. — В кн.: Аминазин. М., 1959, с. 5—27.
- Машковский М. Д. Ипразид, его фармакологические свойства и клиническое применение. — Журн. невропатол. и психиатр., 1959, № 4, с. 385—395.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства в современной анестезиологии. — Мед. пром-сть, 1961, № 5, с. 14—30.
- Машковский М. Д. Биохимическая фармакология и роль в лечении психических заболеваний производных гидразина. — Журн. Всесоюз. хим. О-ва, 1964, № 4, с. 433—437.
- Машковский М. Д. Современные принципы поисков лекарственных веществ. — Журн. Всесоюз. хим. О-ва, 1970, № 2, с. 132—144.
- Машковский М. Д. Энкефалины и эндорфины — новый класс биогенных физиологически активных веществ. — Тер. арх., 1978, № 5, с. 126—135.
- Машковский М. Д., Андреева Н. И. Экспериментальное изучение психотропного действия пиразидола. — Фармакол. и токсикол., 1975, № 1, с. 5—10.
- Машковский М. Д., Андреева Н. И. Фармакологические основы антидепрессивной активности нового психотропного препарата пиразидола. — Журн. невропатол. и психиатр., 1975, № 3, с. 430—435.
- Машковский М. Д., Андреева Н. И. Сравнительное фармакологическое исследование ряда новых антидепрессантов. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 6, с. 698—702.
- (Машковский М. Д., Андреева Н. И.) Mashkovsky M., Andrejeva N. Pharmacological properties of 2,3,3a, 4, 5, 6-hexahydro-8-methyl-1H-pyrazino(3,2,1-j,k)carbazol hydrochloride (Pirlindole), a new antidepressant. Arzneimitel-Forsch. — Drug. Res., 1981, vol. 31, N 1, p. 75—79.



- Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю. Сравнительное влияние некоторых производных фенотиазина на электроэнцефалограмму. — Журн. невропатол. и психиатр., 1961, № 12, с. 1836—1841.
- Машковский М. Д., Медведев Б. А. К вопросу о влиянии аминазина на скелетную мускулатуру и нервно-мышечную проводимость. — Бюлл. exper. биол., 1956, № 4, с. 50—53.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И. Влияние аминазина и «литических смесей» на температуру тела крыс при комнатной температуре и в условиях охлаждения. — В кн.: Аминазин. М., 1959, с. 46—54.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И. К фармакологии имизина (тофранила) нового нейротропного средства. — Журн. невропатол. и психиатр., 1959, № 8, с. 964—971.
- Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Влияние антидепрессантов разных групп на холинореактивные системы головного мозга. — Журн. невропатол. и психиатр., 1981, № 7, с. 1047—1051.
- Машковский М. Д., Трубицына Т. К. Фармакологические свойства индопана. — Журн. невропатол. и психиатр., 1963, № 1, с. 72—79.
- Машковский М. Д., Андреева Н. И., Полежаева А. И. Ингибиторы моноаминоксидазы как лекарственные средства. — Хим.-фарм. журн., 1980, № 2, с. 6—12.
- Машковский М. Д., Андреева А. И., Полежаева А. И. и др. Сравнительная оценка переносимости пиразидола, амитриптилина и имипрамина. — Хим.-фарм. журн., 1980, № 10, с. 117—122.
- Машковский М. Д., Горкин В. З., Андреева Н. И. и др. Исследование механизма действия нового антидепрессанта пиразидола. — Фармакол. и токсикол., 1975, № 5, с. 531—536.
- Машковский М. Д., Горкин В. З., Вережкина И. В. Избирательное ингибирование пиразидолом моноаминоксидазы типа А. — Бюлл. exper. биол., 1981, № 2, с. 169—171.
- Машковский М. Д., Гринев А. Н., Андреева Н. И. и др. Исследование психотропного действия производных 1,10-триметиленипиразино(1,2а)-индола. — Фармакол. и токсикол., 1971, № 4, с. 387—391.
- Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю., Островская Р. У. Влияние имизина на биоэлектрическую активность мозга. — Журн. невропатол. и психиатр., 1962, № 2, с. 178—182.
- Машковский М. Д., Либерман С. С., Полежаева А. И. К фармакологии аминазина. — Фармакол. и токсикол., 1955, т. 1, № 1, с. 14—22.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И., Авруцкий Г. Я. и др. Фармакологические свойства и лечебная эффективность нового антидепрессивного препарата азафена. — Журн. невропатол. и психиатр., 1969, № 8, с. 1234—1238.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И., Андреева Н. И. Поиски новых антидепрессивных препаратов и изучение механизма их действия. — Хим.-фарм. журн., 1978, № 2, с. 38—50.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И., Андреева Н. И. Новые психотропные препараты (обзор). 1. Антидепрессанты. — Хим.-фарм. журн., 1979, № с. 19—29.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И., Андреева Н. И. и др. Работы ВНИХФИ по созданию антидепрессивных препаратов. — В кн.: Новые психотропные средства. Львов 1978, с. 5—10.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И., Ермолаева В. Г., Яшунский В. Г. Поиски антидепрессивных веществ в ряду гидрированных акридинов. — Фармакол. и токсикол., 1968, № 4, с. 427—431.
- Машковский М. Д., Раевский К. С., Майсов Н. И. и др. Влияние новых психотропных препаратов пиразидола и синдокарба на захват нейромедиаторов синапсами мозга и на активность Na, K-АТФазы. — Хим.-фарм. журн., 1976, № 8, с. 3—6.
- Машковский М. Д., Середенин С. Б., Альтшулер Р. А. и др. Генетическая зависимость фармакологических эффектов некоторых психотропных препаратов. — Хим.-фарм. журн., 1980, № 5, с. 7—9.



- Медведев Б. А. Фармакологическое исследование клофелина. — Фармакол. и токсикол., 1977, с. 288—296.
- Медведев Б. А., Машковский М. Д. Влияние антидепрессантов на гипотензивный эффект клофелина у крыс. — Фармакол. и токсикол., 1980, № 4, с. 374—376.
- Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. — Л.: Наука, 1970. — 274 с.
- Остроглазов В. Г. Маскированные депрессии в амбулаторно-поликлиническом звене общемедицинской сети. — Журн. невропатол. и психиатр., 1979, № 4, с. 438—444.
- Павлов И. П. Экспериментальная патология высшей нервной деятельности. — В кн.: Павлов И. П. Полн. собр. соч. — М. — Л., 1951, т. 3, кн. 2, с. 311—321.
- Пидевич И. Н. Фармакология серотонинореактивных структур. — М.: Медицина, 1977. — 280 с.
- Полежаева А. И., Машковский М. Д. Сравнительное мидриатическое действие антидепрессантов разных групп. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 1, с. 15—17.
- Полежаева А. И., Синюхин В. Н. К фармакологии десметильных производных азафена. — Фармакол. и токсикол., 1974, № 1, с. 8—10.
- Райский В. А., Касаткина Л. В., Григорьянц Р. А., Прокудин В. Н. Психосоматические аспекты терапии ишемической болезни. — Тер. арх., 1976, № 6, с. 41—51.
- Рощина Л. Ф. Влияние индопана на условнорефлекторную деятельность кроликов. — Фармакол. и токсикол., 1965, № 4, с. 394—398.
- Рощина Л. Ф. Влияние азафена на условный рефлекс избегания у крыс. — Фармакол. и токсикол., 1971, № 6, с. 643—646.
- Рощина Л. Ф. Электроэнцефалографический анализ центрального действия пиразидола. — Фармакол. и токсикол., 1976, № 4, с. 397—402.
- Рощина Л. Ф. Влияние нового антидепрессанта инказана на биоэлектрическую активность мозга и условные рефлексы. — Фармакол. и токсикол., 1980, № 4, с. 349—352.
- Рощина Л. Ф., Машковский М. Д. Влияние индопана на биоэлектрическую активность головного мозга. — Журн. невропатол. и психиатр., 1963, № 11, с. 1679—1687.
- Руденко Г. М., Музыченко А. П. Сравнительное изучение антидепрессивной активности пиразидола. — В кн.: Новые психотропные средства. — Львов, 1978, с. 42—49.
- Савицкая Н. В., Гортинская Т. В., Ныrkova В. Г. и др. Синтез и фармакологическое изучение 5Н-пиридазино(3,4-b)-1,4-бензоксазинов(3,4-диафеноксазинов). — Хим.-фарм. журн., 1976, № 11, с. 66—72.
- Самойлов А. Ф., Киселев М. А. К характеристике центральных процессов угнетения. — Журн. exper. биол., 1927, № 15, с. 35—39.
- (Самсонова М. П., Лапин И. П.) Samsonova M. L., Lapin I. P. Antidepressants and liver tryptophan pyrrolase activity. — Biochem. Pharmacol., 1973, vol. 22, N 12, p. 1499—1507.
- Сахаров Д. А. Генеалогия нейронов. — М.: Наука, 1974, 183 с.
- Селиванова А. Т., Голиков С. Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. — Л.: Медицина, 1975. — 184 с.
- Серейский М. Я. Терапия психических заболеваний. Под ред. П. Б. Посвянского. — М., 1949. — 294 с.
- Синюхин В. Н. Всасывание и распределение по органам нового антидепрессанта азафена. — Фармакол. и токсикол., 1973, № 4, с. 409—411.
- Смитис Д. Основные особенности молекул галлюциногенных веществ. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. — М., 1967, с. 78—80.
- Смулевич А. Б., Воробьев В. Ю., Завидовская Г. И. Вопросы дифференцированной тимолептической терапии фазно протекающих депрессий. — Журн. невропатол. и психиатр., 1974, № 6, с. 912—918.
- Снежневский А. В. Актуальные проблемы психиатрии. — Мед. газ., 1978, № 80 (3798), с. 3.
- Соколов Д. В., Исин Ж. И., Хлиенко Ж. Н. и др. Синтез и фармакологическая активность цефедрина. — Хим.-фарм. журн., 1980, № 11, с. 40—43.



- Соколова Б. Н., Заичкина Т. С., Руденко Г. М. Опыт применения нортриптилина при различных депрессивных состояниях. — Журн. невропатол. и психиатр., 1967, № 6, с. 911—915.
- Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. — Л.: Наука, 1977. — 139 с.
- Трубицына Т. К., Машковский М. Д. Групповая токсичность индопана и влияние на нее различных нейротропных веществ. — Фармакол. и токсикол., 1965, № 1, с. 23—27.
- Урсова Л. Г. Терапевтическая эффективность пиразидола при депрессивных состояниях. — Журн. невропатол. и психиатр., 1975, № 6, с. 906—910.
- Фридгофф А. Современное состояние исследований диметоксифенилэтиламина при шизофрении. — Вестн. мед. наук СССР, 1969, с. 37—41.
- Харкевич Д. А. (ред.). Новые курареподобные и ганглиоблокирующие средства. — М.: Медицина, 1970. — 271 с.
- Холодов Л. Е., Яцунский В. Г., Щербина Т. М. и др. Синтез и фармакологические свойства диалкиламиноалкилпроизводных гидрированных  $\beta$ -хинидинов. — Хим.-фарм. журн., 1970, № 12, с. 27—30.
- Цветкова О. А., Скрыма Р. Н., Громов Л. А. Действие энкефалинов на холинергические реакции мозга. — Всесоюзного симпозиума по изысканию физиологически активных веществ/Тезисы докладов. Рига, 1981, с. 34—34.
- Чичканов Г. Г. О влиянии имипрамина на вазомоторный тонус, кровоснабжение и деятельность сердца. — Фармакол. и токсикол., 1977, № 6, с. 710—714.
- Шведов В. И., Алтухова Л. Б., Андреева Н. И. и др. Производные пиразино- и пиперазино(1,2-а)индола. — Хим.-фарм. журн., 1972, № 10, с. 14—17.
- Шведов В. И., Алтухова Л. Б., Кричевский Э. С. и др. Синтез производных 1-метиламино-9-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола — аналогов препарата пиразидол. — Хим.-фарм. журн., 1976, № 4, с. 22—24.
- Шевцов В. В., Мусин И. И., Глебов Р. Н. и др. Ускоренная методика получения синапсом из коры головного мозга крыс. — Бюлл. exper. биол., 1972, № 1, с. 94—97.
- Щелкунов Е. Л. Фармакологическое обоснование применения отечественного препарата хлорацизина в качестве антидепрессанта. — Журн. невропатол. и психиатр., 1963, № 8, с. 1415—1919.
- Щелкунов Е. Л. К анализу гипертермии, вызываемой 5-окситриптофаном у мышей после торможения моноаминоксидазы иналамидом. — В кн.: Серотонинергические процессы в действии психотропных средств. — Л., 1970, с. 177—225.
- Щелкунов Е. Л. 5-Окситриптофановая гипотермия как тест для разграничения антидепрессантов, холинолитиков и нейролептиков и некоторые данные о природе этой гипотермии. — В кн.: Серотонинергические процессы в действии психотропных средств. — Л., 1970, с. 150—176.
- (Щелкунов Е. Л.) Schelkunov E. L. Efficacy of neuroleptics and antidepressants in the test of apomorphine hypothermia and some data concerning neurochemical mechanisms of the test. — Psychopharmacology, 1977, vol. 55, p. 87—95.
- Щелкунов Е. Л. Влияние препаратов, изменяющих катехоламинергические процессы, на серотонинергический синдром встряхивания головой у мышей. — Фармакол. и токсикол., 1979, № 5, с. 470—474.
- Яковлева А. И., Шахназарова Н. Г., Машковский М. Д. Влияние некоторых производных гидразидов изоникотиновой кислоты на содержание серотонина в энтерохромаффинных клетках кишечника (клетки Кульичского). — Фармакол. и токсикол., 1960, № 2, с. 143—146.

Agnoli A., Ruggieri S., Cerone G. et al. The dopamine hypothesis of depression: results of treatment with dopaminergic drugs. — In: Depressive disorders. Stuttgart, 1978, vol. 13, p. 447—458.



- Ahlquist R. P. A study of the adrenotropic receptors. — Amer. J. Physiol., 1948, vol. 153, p. 586—600.
- Alexanderson B., Evans D. A. P., Sjöqvist F. Steady-state plasma level of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. — Brit. med. J., 1969, vol. 4, N 5686, p. 764—768.
- Algeri S., Brunello N., Catto E. et al. Biochemical effect of some new proposed antidepressant drugs on the monoaminergic systems in the rat brain. — In: Depressive disorders. Stuttgart, 1978, vol. 13, p. 155—168.
- Alpers H. S., Himwich H. E. The effects of chronic imipramine administration on rat brain levels of serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, norepinephrine and dopamine. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1972, vol. 180, N 3, p. 531—538.
- Ananth J., Ruskin R. Treatment of intractable depression. — Int. Pharmacopsychiat., 1974, vol. 9, N 4, p. 218—229.
- Angst J., Rothweiler R. Blood levels and clinical effects of maprotiline (Ludiomil). — In: Symposia Medica Hoechst. Stuttgart, 1973, p. 237—244.
- Asberg M. Plasma nortriptyline levels-relationship to clinical effects. — Clin. Pharmacol. Ther., 1974, vol. 16, p. 215—280.
- Asberg M. Treatment of depression with tricyclic drugs. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects. — Pharmakopsychiatrie, 1976, Bd 9, N 1, S. 18—26.
- Asberg M., Thoren P., Traskman L. Serotonin depression — a biochemical subgroup within the affective disorders. — Science, 1976, vol. 191, N 4226, p. 478—480.
- Askew B. M. A simple screening procedure for imipramine — like antidepressant agents. — Life Sci., 1963, vol. 2, p. 725—730.
- Atkinson R. M., Ditman K. J. Tranlycypromine: a review. — Clin. Pharmacol. Ther., 1965, vol. 6, N 5, p. 631—655.
- Baran L., Przegalinski E. Psychopharmacological profile of mesterolone. — In: Congress of the Polish Pharmacological Society. 7th. Poznan, 1980, p. 8—8.
- Barchas J. D., Akil H., Elliot G. R. et al. Behavioral neurochemistry: Neuroregulators and Behavioral States. — Science, 1978, vol. 200, p. 964—973.
- Barnett A., Goldstein J., Taber R. J. Apomorphine-induced hypothermia in mice; a possible dopaminergic effect. — Arch. int. Pharmacodyn., 1972, vol. 198, p. 242—247.
- Bassuk E., Schoonover S. Rampant dental caries in the treatment of depression. — J. clin. Psychiat., 1978, vol. 39, N 2, p. 163—165.
- Baumann P. A., Maitre L. Blockade of the presynaptic alpha receptor in rat cortex by antidepressants. — Experientia, 1975, vol. 31, p. 726—729.
- Beckmann H., Athen D., Olteanu M., Zimmer R. DL-Phenylalanine versus imipramine: a double-blind controlled study. — Arch. Psychiat. Nervenkr., 1979, Bd 227, N 1, S. 49—58.
- Belmaker R. H., Ebbesen K., Ebstein R., Rimon R. Platelet monoamine oxidase in schizophrenia and manic-depressive illness. — Brit. J. Psychiat., 1976, vol. 129, p. 227—232.
- Benkert O., Hippus H. Die Aufgaben der klinischen Psychiatrie bei der Entwicklung neuer Psychopharmaka. — Arzneimittel-Forsch., 1975, Bd 25, S. 1195—1202.
- Berendsen H., Leonard B., Rigter H. The action of psychotropic drugs on dopamine-induced behavioural responses in mice. — Arzneimittel-Forsch., 1976, vol. 26, N 9, p. 1686—1689.
- Berendsen H., de Graaf J., Nicolson V., Schönbaum E. Mianserin affects thermoregulation bimodally via 5-HT and NA. — In: International Congress. Pharmacology. — 7th. Oxford, 1979, p. 933—933.
- Berger Ph. A. Medical treatment of mental illness. — Science, 1978, vol. 200, N 4344, p. 974—981.
- Bergström D. A., Keller H. G. Adrenergic and serotonergic receptor binding in rat brain after chronic desmethylinipramine treatment. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1979, vol. 209, N 2, p. 256—261.



- Bernardi D., Paglialunga S., Jori A. Peripheral and central components in the hyperthermic effect of desipramine in reserpinized rats. — J. Pharm. Pharmacol., 1968, vol. 20, p. 204—209.
- Besendorf H., Pletscher A. Beeinflussung zentraler Wirkungen von Reserpin und 5-Hydroxytryptamin durch Isonicotinsäurehydrazide. — Helv. physiol. pharmacol. Acta, 1956, vol. 14, p. 383—390.
- Bickel M. H., Weber H. G. The total fate of a drug kinetic of distribution excretion and formation of 14 metabolites in rats treated with imipramine. — Arch. int. Pharmacodyn., 1968, vol. 173, p. 433—438.
- Boissier J., Simon P. Dissociation de deux composantes dans le comportement d'investigation de la souris. — Arch. int. Pharmacodyn., 1964, vol. 147, p. 372—387.
- Bonaccorsi A., Garattini S. Effect of desipramine on directly or indirectly elicited catecholamine pressor responses in rat. — J. Pharm. Pharmacol., 1966, vol. 18, N 7, p. 443—448.
- Bowers M. B., Gerbohe T. A. Relationship of monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid to age. — Nature, 1968, vol. 219, N 5160, p. 1256—1257.
- Bowers M. B., Lumbar C. S. F. 5-Hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in affective syndromes. — J. nerv. ment. Dis., 1974, vol. 158, p. 325—327.
- Braestrup C., Schell-Kruger J. Methylphenidate-like effects of the new antidepressant drug nomifensine (HOE 984). — Europ. J. Pharmacol., 1976, vol. 38, p. 305—312.
- Braestrup C., Andersen H., Randrup A. The monoamine oxidase B inhibitor deprenyl potentiates phenylethylamine behavior in rats without inhibition of catecholamine metabolite formation. — Europ. J. Pharmacol., 1975, vol. 34, N 1, p. 181—187.
- Briley N. S., Fillion G., Beaudoin D. et al.  $^3\text{H}$ -Imipramine binding in neuronal and glial fractions of horse striatum. — Europ. J. Pharmacol., 1980, vol. 64, p. 191—194.
- Broadhurst A. D. L-tryptophan versus E.C.T. — Lancet, 1970, vol. 1, p. 1392—1393.
- Brodie B. B., Shore P. A. Concept for role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in brain. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, vol. 66, p. 631—642.
- Brodie B. B., Tomich E. G., Kuntzman R., Shore P. A. On the mechanism of action of reserpine. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1957, vol. 119, p. 461—467.
- Brogden R. N., Hell R. C., Speight T. M., Avery G. S. Mianserin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. — Drugs, 1978, vol. 16, N 4, p. 273—301.
- Burford H., Leick J., Walaszek E. J. Modification of the effect of biogenic amines on the heart by iproniazid. — Arch. int. Pharmacodyn., 1960, vol. 128, p. 39—50.
- Buus L. J., Squires R. F. Potentiation of nialamide-induced hypermobility in mice by lithium and the 5-HT uptake inhibitors chlorimipramine and FG 4963. — Neuropharmacology, 1976, vol. 15, N 11, p. 665—668.
- Buus L. J., Petersen E., Kjellberg B., Olsson S. O. Comparative studies of a new 5-HT-uptake inhibitor and some tricyclic thymoleptics. — Europ. J. Pharmacol., 1975, vol. 32, p. 108—115.
- Caldwell J., Sever P. S., Trelinski M. On the mechanism of the hyperthermia induced by amphetamine in the rat. — J. Pharm. Pharmacol., 1974, vol. 26, p. 821—826.
- Carlsson A., Lindquist M. Effects of antidepressant agents on monoamine synthesis. — In: Depressive disorders. Stuttgart, 1978, vol. 13, p. 95—105.
- Carlsson A., Waldeck B. Inhibition of  $\text{H}^3$ -metaraminol uptake by antidepressive and related agents. — J. Pharm. Pharmacol., 1965, vol. 17, N 4, p. 243—244.
- Carlsson A., Fuxe K., Ungerstedt U. The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. — J. Pharm. Pharmacol., 1968, vol. 20, p. 150—151.



- Carlsson A., Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T. Effects of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- $\alpha$ -ethyl-meta-tyramine. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1969a, vol. 5, p. 357—366.
- Carlsson A., Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T. Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamine stores caused by 4,  $\alpha$ -dimethyl-meta-tyramine. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1969b, vol. 5, p. 367—373.
- Carlsson A., Lindquist M., Magnusson T., Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytryptamine in brain. — *Science*, 1958, vol. 127, p. 471—474.
- Catanese B., Lisciani R. Investigations on the absorption and distribution of trasodone or AT 1161 in rats, dogs and humans. — *Boll. chim. farm.*, 1970, vol. 109, N 6, p. 369—373.
- Chance M. R. A. Aggregation as a factor influencing the toxicology of sympathomimetic amines in mice. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1946, vol. 87, p. 214—219.
- Chen G., Bohner B. The anti-reserpine effects of certain centrally — acting agents. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, vol. 131, p. 179—184.
- Chiodo L. A., Antelman S. M. Tricyclic antidepressants induce subsensitivity of presynaptic dopamine autoreceptors. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 64, N 2/3, p. 203—204.
- Christiansen J., Gram L. S. Imipramine and its metabolites in human brain. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1973, vol. 25, p. 604—608.
- Christmas A. J., Coulson C. J., Maxwell D. R., Riddell D. A comparison of the pharmacological and biochemical properties of substrate-selective monoamine oxidase inhibitors. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1972, vol. 45, p. 490—503.
- Cohn C. K., Dunner D. L., Axelrod J. Reduced catechol-O-methyltransferase activity in red blood cells of women with primary affective disorder. — *Science*, 1970, vol. 170, N 3964, p. 1323—1324.
- Colpaert F. C., Lenaerts F. M., Niemegeers C. J. S., Janssen P. A. J. A critical study on Ro-4-1284 antagonism in mice. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1975, vol. 215, p. 40—90.
- Cook L., Weidley E. Behavioral effects of some psychopharmacological agents. — *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, 1957, vol. 66, p. 740—753.
- Coper H., Fähndrich E., Gebert A. et al. Depression and monoamine oxidase. — *Prog. Neuro-Psychopharmacol.*, 1979, vol. 3, p. 441—463.
- Coppen A. Indolamines and affective disorders. — *J. psychiat. Res.*, 1972, vol. 9, p. 163—171.
- Coppen A. J., Ghose K. Clinical and pharmacological effects of treatment with a new antidepressant. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1976, Bd 26, S. 1166—1167.
- Coppen A., Eceleston E. G., Peet M. Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patients. — *Lancet*, 1973, v. 2, p. 60—63.
- Coppen A., Rama Rao V. A., Swade C., Wood K. Inhibition of 5-hydroxytryptamine reuptake by amitriptyline and zimelidine and its relationship to their therapeutic action. — *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1979, Bd 63, N 2, S. 125—129.
- Coppen A., Shaw D. M., Farrell J. P. Potentiation of the antidepressant effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan. — *Lancet*, 1963, vol. 1, p. 79—81.
- Coppen A., Shaw D. M., Hezberg B., Maggs R. Tryptophan in the treatment of depression. — *Lancet*, 1967, vol. 2, p. 1178—1180.
- Corne S., Pickering R. W., Warner B. T. A method for assessing the effects of drugs on the central action of 5-hydroxytryptamine. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1963, vol. 20, N 1, p. 106—120.
- Corrodi H. Blockade of the psychotic syndrome caused by nialamid in mice. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966, vol. 18, N 3, p. 197—199.
- Corte L. D., Brodhurst A. D., Sgargil G. P., Filippine S. Clinical response and tricyclic plasma levels during treatment with clomipramine. — *Brit. J. Psychiat.*, 1979, vol. 134, p. 390—400.



- (Costa E.) Коста Е. Рецепторы к ГАМК и действие бензодиазепинов. — В кн.: Актуальные проблемы научных исследований в психиатрии. М., 1979, с. 9—9.
- Costa E., Groppetti A., Revuelta A. Action of fenfluramine on monoamine stores of rat tissue. — Brit. J. Pharmacol., 1971, vol. 41, p. 57—64.
- Costall B., Naylor R. J. The role of the substantia nigra in the locomotor stimulant action of amphetamine. — Brit. J. Pharmacol., 1973, vol. 49, p. 29—36.
- Costall B., Naylor R. J. The role of telencephalic dopaminergic systems in the mediation of apomorphine stereotyped behavior. — Europ. J. Pharmacol., 1973, vol. 24, p. 8—24.
- Courvoisier S., Fournel J., Dicrot R. et al. Propriétés pharmacodynamiques du l'chlorhydrate de chloro-3-(diméthylamino-3'-propyl)-10-phénothiazine (4560 RP). — Arch. int. Pharmacodyn., 1953, vol. 92, p. 305—361.
- Crews F. T., Smith C. B. Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. — Science, 1978, vol. 202, p. 322—325.
- Crow T. J. Biochemical effects of some new antidepressants: putative mechanisms of antidepressant effect. Neuropsychopharmac. — In: Proceedings. 7th International Congress Pharmacology. Oxford, 1979, p. 177—185.
- Daxelmüller L. Zur Therapie schwerer Schmerzzustände mit Tofranil. — Med. Welt., 1966, Bd 17, S. 2339—2340.
- Delay J., Deniker P. Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. — Le Congrès de Al. et Neurol. de Langue Fr. — В кн.: Compte rendu du Congrès. Masson et Cie Paris, 1952.
- D'Elia G., Hanson L., Raotma H. L-tryptophan and 5-hydroxytryptophan in the treatment of depression. A review. — Acta psychiat. scand., 1978, vol. 57, N 3, p. 239—252.
- Delini-Stula A. The pharmacology of ludiomil. — In: Depressive illness, 1972, p. 113—124.
- Delini-Stula A. Effect of single and repeated treatment with antidepressants on clonidine-induced hypoactivity in the rat. Naunyn-Schmied. — Arch. Pharmacol., 1978, vol. 302, Suppl. R57.
- Delini-Stula A., Vassout A. Modulation of dopamine-mediated behavioural responses by antidepressants: effects of single and repeated treatment. — Europ. J. Pharmacol., 1979, vol. 58, N 4, p. 443—451.
- Deutschmann W. Tofranil in der Schmerzbehandlung der Krebserkrankungen. — Med. Welt., 1971, Bd 22, S. 1346—1347.
- Diffley D., Tran V. T., Snyder S. H. Histamine H<sub>1</sub>-receptors labeled in vivo: antidepressant and antihistamine interactions. — Europ. J. Pharmacol., 1980, vol. 64, N 2/3, p. 177—181.
- Dische S. Management of enuresis. — Brit. med. J., 1971, vol. 2, N 5752, p. 33—36.
- Dixon A. K., Hill R. C., Roemer D., Scholtysik G. Pharmacological properties of 4-(1-methyl-4-piperidylidene)-9,10-dihydro-4H-benzo-(4,5)cycloheptal[1,2]thiophene hydrogen maleate (Pizotifen). — Arzneimittel-Forsch., 1977, Bd. 27, N 10, S. 1968—1979.
- Domenjoz R., Theobald W. Zur Pharmakologie des Tofranil (N-13-Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl hydrochlorid. — Arch. int. Pharmacodyn., 1959, vol. 120, p. 450—489.
- Donlon P. T. Factors influencing clinical response to psychotropic drugs imipramine in depression. — Int. Pharmacopsychiat., 1979, vol. 14, N 3, p. 135—148.
- Donnelly C. H., Murphy D. L. Substrate- and inhibitor-related characteristics of human platelet MAO. — Biochem. Pharmacol., 1977, vol. 26, p. 853—853.
- Dooley D. J., Quock R. M. Tryptamine and 5-hydroxytryptamine induced hyperthermia in mice. — J. Pharm. Pharmacol., 1976, vol. 28, N 10, p. 775—776.
- Euler U. S. von. A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relation to adrenaline and nor-adrenaline. — Acta physiol. Scand., 1946, vol. 12, p. 73—97.



- Everett G. M. The DOPA response potentiation test and its use in screening for antidepressant drugs. — In: Antidepressant drugs. Amsterdam; In: Congr. Exp. Med. Found., 1967, p. 164—167.
- Everett G. M., Borcharding J. W. L-Dopa: effect on concentrations of dopamine, norepinephrine and serotonin in brain of mice. — Science, 1970, vol. 168, N 3933, p. 849—850.
- Extein J., Pickar D., Gold M. S. et al. Methadone and morphine in depression. — Psychopharmacol. Bull., 1981, vol. 17, N 1, p. 29—33.
- Fekete M. J. K., Szentendrei T., Herman J. P., Kanyicksa B. Effects of reserpine and antidepressants on dopamine and DOPAC (3,4-dihydroxyphenylacetic acid) concentrations in the striatum, olfactory tubercle and median eminence of rats. — Europ. J. Pharmacol., 1980, vol. 64, p. 231—238.
- Figge J., Leonard P., Richelson E. Tricyclic antidepressants: potent blockade of histamine H<sub>1</sub>-receptors of guinea pig ileum. — Europ. J. Pharmacol., 1979, vol. 58, p. 479—483.
- Fink M. Psychoactive drugs and the waking EEG. — In: Psychopharmacology. A generation of progress. New York, 1978, p. 691—698.
- Fink M. D. Mianserin — a new tetracyclic antidepressant. — Psychopharmacol. Bull., 1979, vol. 15, N 3, p. 27—29.
- Fischer E., Heller B., Miro A.  $\beta$ -Phenylethylamine in human urine. — Arzneimittel-Forsch., 1968, Bd 18, N 11, S. 1486—1488.
- Fischer E., Heller B., Nachon N., Spatz H. Therapy of depression by phenylalanine. — Arzneimittel-Forsch., 1975, Bd 25, N 1, S. 132—135.
- Fischer E., Spatz H., Heller B., Reggiam H. Phenethylamine content of human urine and rat brain, its alterations in pathological conditions and after drug administration. — Experientia, 1972, vol. 28, p. 307—308.
- Fludder J. M., Leonard B. E. Chronic effects of mianserin on noradrenaline metabolism in the rat brain: evidence for a pre-synaptic  $\alpha$ -adrenolytic action in vivo. — Psychopharmacology (Berl.), 1979, Bd 64, N 3, S. 329—332.
- Fournier E. Intoxication par les antidépresseurs tricycliques. — Therapie, 1975, vol. 28, N 2, p. 307—320.
- Freeman J. J., Sulser F. Iprindole-amphetamine interactions in the rat: the role of aromatic hydroxylation of amphetamine in its mode of action. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1972, vol. 183, p. 307—315.
- Friedman E., Dallob A. Enhanced serotonin receptor activity after chronic treatment with imipramine or amitriptyline. — Commun. Psychopharm., 1979, vol. 3, p. 89—92.
- Friedman E., Fring F., Gershon S. Antidepressant drugs and dopamine uptake in different brain regions. — Europ. J. Pharmacol., 1977, vol. 42, N 1, 47—51.
- Friedman S., Kantor J., Sobel S., Miller R. On the treatment of neurodermatitis with a monoamine oxidase inhibitor. — J. nerv. ment. Dis., 1978, vol. 166, N 2, p. 117—125.
- Fuller R. W. Selectivity among MAO inhibitors and its possible importance for development of antidepressant drugs. — Progr. Neuro-Psychopharmacol., 1978, vol. 2, N 3, p. 303—311.
- Fuxe K. The position of dopamine among the biogenic amines with neurotransmitter function. — Triangle, 1978, vol. 17, N 1, p. 1—11.
- Fuxe K., Örgen S.-O., Agnabi L. F. et al. Blockade of central 5-hydroxytryptamine receptors by several types of antidepressant drugs. Possible involvement in their therapeutic action. — In: International Congress of Pharmacology. Oxford, 1979, p. 347—347.
- Fuxe K., Örgen S.-O., Everitt B. J. et al. The effect of antidepressant drugs of the imipramine type on various monoamine systems and their relation to changes in behaviour and neuroendocrine function. — In: Depressive disorders, Stuttgart, 1978, vol. 13, p. 67—94.
- Garattini S., Giachetti J., Jori A. et al. Effect of imipramine, amitriptyline and their monomethyl derivatives on reserpine activity. — J. Pharm. Pharmacol., 1962, vol. 14, p. 509—514.
- Gebhardt K. H., Beller J., Nischk R. Behandlung des Karzinomschmerzes mit Chlorimipramin (Anafranil). — Med. Klin., 1969, Bd 64, S. 751—756.



- Gertner J. B. Ganglionic block and monoamine oxidase. — *Nature*, 1959, vol. 183, p. 750—751.
- Ghose K., Coppen A., Turner P. Autonomic actions and interactions of mianserin hydrochloride (Org GB 94) and amitriptyline in patients with depressive illness. — *Psychopharmacology*, 1976, Bd 49, S. 201—204.
- Gillette J. R., Dingell J. V., Sulser F., Brodie B. B. Isolation from rat brain of metabolic product desmethylinipramine that mediates the antidepressant activity of imipramine (Tofranil). — *Experientia*, 1961, vol. 17, p. 417—419.
- Glover V., Elsworth J. D., Sandler M. Dopamine oxidation and its inhibition by (—)-deprenyl in man. — *J. Neural Transmiss.*, 1980, vol. 16, Suppl., p. 163—172.
- Glowinski J., Axelrod J. Inhibition of uptake of tritiated noradrenaline in intact brain by imipramine and related compounds. *Nature*, 1964, vol. 204, p. 1318—1319.
- Gluckman M. J., Baum T. The pharmacology of iprindole, a new antidepressant. — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1969, Bd 15, N 3, S. 169—185.
- Gold Ph. W., Reuss V. J., Goodwin F. K. Vasopressin in affective illness. — *Lancet*, 1978, vol. 1, p. 1233—1236.
- Gold Ph. W., Goodwin F. K., Post R. M., Robertson G. L. Vasopressin function in depression and mania. — *Psychopharmacol. Bull.*, 1981, vol. 17, N 1, p. 7—9.
- Goldberg L. J., Da-Costa F. M. Selective depression of sympathetic transmission by intravenous administration of iproniazid and harmine. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1960, vol. 105, p. 223—225.
- Goldberg I. J. L., Lawton K., Ridges A. P. The effect of depression and its treatment on serum thyroxine. — *Postgrad. Med. J.*, 1974, vol. 53, Suppl. 4, p. 211—215.
- Golds P. R., Przyslo F. R., Strange P. G. The binding of some antidepressant drugs to brain muscarinic acetylcholine receptors. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 68, p. 541—549.
- Goodwin F. K., Brodie H. K. H., Murphy D. L. et al. Administration of a peripheral decarboxylase inhibitor with l-dopa to depressed patients. — *Lancet*, 1970, vol. 1, N 7653, p. 908—911.
- Goodwin F. K., Deunis L., Murphy L. et al. Levodopa: alterations in behavior. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1971, vol. 12, N 2, p. 383—396.
- Grabowska M., Michaluk J., Antkiewicz L. Possible involvement of brain serotonin in apomorphine induced hypothermia. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1973, vol. 23, p. 82—89.
- Grahame-Smith D. J. Inhibitory effect of chlorpromazine on the syndrome of hyperactivity produced by l-tryptophan or 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in rats treated with a monoamine oxydase inhibitor. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1971, vol. 43, p. 856—864.
- Gram L., Sondergaard J. B., Christiansen J. Steady-state kinetics of imipramine in patients. — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1977, Bd. 54, S. 255—261.
- Greeff K., Wagner L. Cardiodepressive und lokalanaesthetische Wirkungen der Thymoleptica. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, Bd. 19, N 10, S. 1662—1664.
- Green J. P. Histamine and the nervous system. — *Fed. Proc.*, 1964, vol. 23, p. 1095—1102.
- Green J. P., Maayani S. Tricyclic antidepressant drugs block histamine H<sub>2</sub>-receptor in brain. — *Nature*, 1977, vol. 269, N 5624, p. 163—165.
- Greese J., Iversen D. The role of forebrain dopamine systems in amphetamine induced stereotyped behavior in the rat. — *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1974, Bd 39, S. 345—357.
- Groom G. V. A review of the relationship between endocrinopathy and depression or antidepressant drugs, with particular respect to novel theories involving the opiate receptor. — *Postgrad. Med. J.*, 1977, vol. 53, Suppl. 4, p. 198—201.
- Gyermek L. The pharmacology of imipramine and related antidepressants. — In: *International Review of Neurobiology*. New York, 1967, vol. 9, p. 95—143.



- Gyermek L., Possemato C. Potentiation of 5-hydroxytryptamine by imipramine. — Med. exp. (Basel), 1960, vol. 3, p. 225—232.
- Halbreich U., Assael M., Ben-David M. Prolactin secretion during and after norelil infusions to depressive patients. — Psychopharmacology, 1978, Bd 56, N 2, S. 167—171.
- Halliwell G., Quinton R. M., Williams F. S. A comparison of imipramine, chlorpromazine and related drugs in various tests involving autonomic functions and antagonism of reserpine. — Brit. J. Pharmacol., 1964, vol. 23, p. 330—350.
- Harper B., Hughes J. E. Presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor blocking properties among tri- and tetracyclic antidepressant drugs. — Brit. J. Pharmacol., 1979, vol. 67, N 4, p. 511—517.
- Hendley E. D., Snyder S. H. Relationship between the action of monoamine oxidase inhibitors on the noradrenaline uptake system and their antidepressant efficacy. — Nature, 1968, vol. 220, p. 1330—1331.
- Heptner W., Hornke J., Cavagne F. Metabolism of nomifensine in man and animal species. — Arzneimittel-Forsch., 1978, Bd 28, S. 58—64.
- Herr F., Stewart J., Charest M. P. Tranquilisators and antidepressants: a pharmacological comparison. — Arch. int. Pharmacodyn., 1961, vol. 134, p. 328—342.
- Herz A. Endorphins and their receptors. — In: Congress of the Polish Pharmacological Society. 7th. — Poznan, 1980, p. 27—27.
- Hess S. M., Doepfner W. Behavioral effects and brain amine content in rats. — Arch. int. Pharmacodyn., 1961, vol. 134, p. 89—99.
- Himwich H. E., Morillo A., Steiner W. G. Drugs affecting rhinencephalic structures. — J. Neuropsychiatr., 1962, vol. 3, Suppl. 1, p. 15—26.
- Hobbs D. C. Distribution and metabolism of doxepin. — Biochem. Pharmacol., 1969, vol. 18, N 8, p. 1941—1955.
- Hoefke W., Kobinger W. Pharmakologische Wirkungen des (2-(2,6-Dichlorophenylamino)-2-imidazolinehydrochlorids, einer neuen antihypertensiven Substanz. — Arzneimittel-Forsch., 1966, Bd 16, S. 1038—1050.
- Hoffmeister F., Wittke W., Kroneberg G. Zur Pharmakologie des Thymolepticum Noxiptilin (BAY 1521). — Arzneimittel-Forsch., 1969, Bd 19, N 5a, S. 846.
- Horita A. Pharmacology of monoamine oxidase inhibitor antidepressants. — In: Principles of psychopharmacology. New York, 1970, p. 279—287.
- Horovitz Z. P., Pitala J. J., High J. P. et al. Effect of drugs on the mouse-killing (muricide) test and its relationship to amygdaloid function. — Int. J. Neuropharmacol., 1966, vol. 5, p. 405—411.
- Horzobin D. F. The roles of prostaglandins and prolactin in depression. — Postgrad. med. J., 1977, vol. 53, Suppl. 4, p. 160—165.
- Huang J. H. Chronic desipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. — Life Sci., 1979, vol. 25, N 8, p. 709—716.
- Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. — Psychopharmacology (Berl.), 1968, Bd 13, S. 222—257.
- Itil T. M. Psychotropic action of hormones. — New York: Spectrum publications, 1976, p. 53—78.
- Iversen L. L. Uptake mechanisms for neurotransmitter amines. — Biochem. Pharmacol., 1974, vol. 23, N 14, p. 1927—1935.
- Jackson D. M. The effect of  $\beta$ -phenylethylamine on temperature in mice and its possible mechanisms of action. — Arzneimittel-Forsch., 1975, Bd 25, N 5, S. 776—780.
- Jacquet Y. F., Marks N. The C-fragment of B-lipotropin: an endogenous neuroleptic or antipsychotogen. — Science, 1976, vol. 194, p. 632—634.
- Janowsky D. S., El-Yousef M. K., Davis J. M., Sekerke H. J. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. — Lancet, 1972, vol. 1, p. 632.
- Janowsky D. S., Davis J. M., Huly L., Judd L. L. Adrenergic and cholinergic drugs as episode and vulnerability markers of affective disorders and schizophrenia. — Psychopharmacol. Bull., 1979, vol. 15, N 1, p. 33—34.
- Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L., Lenaerts F. M. Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (Major Tran-



- quillizers) from animal data? Part IV: An improved experimental design for measuring the inhibitory effects of neuroleptic drugs on amphetamine- or apomorphine-induced «Chewing» and «Agitation» in rats. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1967, Bd 17, S. 841—854.
- Johnston J. P. Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. — *Biochem. Pharmacol.*, 1968, vol. 17, N 7, p. 1285—1297.
- Jones R. S. G. Enhancement of 5-hydroxytryptamine-induced behavioral effects following chronic administration of antidepressant drugs. — *Psychopharmacologia*, 1980, Bd 69, N 3, S. 307—311.
- Juleu L., Leau O., Ducrot R. et al. Propriétés pharmacodynamiques générales du (diméthylamino-3'-méthyl-2-(propyl-1'))-5-iminodibenzyle (7.162.R.P.) et gauche (10.646 R.P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1961, vol. 155, N 2, p. 307—312.
- Kabes J., Erban L., Dostal T. et al. Clinical and biochemical action of piracetam in drug-resistant depression. — *Clin. Ther.*, 1979, vol. 2, N 5, p. 358.
- Kanof P. D., Greengard P. Brain histamine receptors as targets for antidepressant drugs. — *Nature*, 1978, vol. 272, N 5651, p. 329—333.
- Keller H. H., Bartholini G., Pletscher A. Enhancement of cerebral noradrenaline turnover by thyrotropin releasing hormone. — *Nature*, 1974, vol. 248, p. 528—529.
- Kellner M. H., Baeder C., Christ O. et al. Kinetics and metabolism of nomifen-sine in animals. — *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1977, vol. 4, p. 109—116.
- (Kielholz P.) Кулхольц П. Фармакотерапия при депрессивном синдроме — В кн.: Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. — М., 1970, с. 117—128.
- Kielholz P. Depressionbehandlung in der ärztlichen Praxis. — In: Bulletin N 1. Basel, 1976, p. 1.
- Kielholz P., Battegay R. Behandlung depressiven Zustandsbilder unter spezieller Berücksichtigung von Tofranil — einem neuen Antidepressivum. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1958, Bd 88, S. 763—767.
- Kirby M., Turner P. Some preliminary observations on ICI 58, 834 a new psychotropic agent in man. — *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1974, vol. 1, p. 169.
- Klerman G. L., Schildkraut J. J., Hasenbush L. L. et al. Clinical experience with dihydroxyphenylalanine (DOPA) in depression. — *J. Psychiat. Res.*, 1963, vol. 1, p. 289—297.
- Kline N. S. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). — *J. clin. exp. Psychopath.*, 1958, vol. 19, Suppl. 1, p. 72—78.
- Kline N. S., Li C. H., Lehman H. E. et al. Beta-endorphin induced changes in schizophrenic and depressed patients. — *Arch. gen. Psychiat.*, 1977, vol. 34, p. 1111—1113.
- Knoll J. Analysis of the pharmacological effects of selective monoamine oxidase inhibitors. — In: *Monoamine oxidase and its inhibition*. Amsterdam: Elsevier, 1976, p. 135—161.
- Kocher R. Die Behandlung chronischer Schmerzen mit Psychopharmaka. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1978, Bd 108, N 18, S. 686—691.
- Korf J., Praag H. M. van Retarded depression and dopamine metabolism — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1971, Bd 19, S. 199—203.
- Korf J., Sebens I. B., Postema F. Cyclic AMP in the rat cerebral cortex after stimulation of the locus coeruleus: decrease by antidepressant drugs. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1979, vol. 59, N 1, p. 23—30.
- Kostowski W., Malatynska E. Clonidine effects on behavior in laboratory animals: new experimental model of depression. — In: *Congress. Polish. Pharmacological Society. 7th.* — Poznan, 1980, p. 36—36.
- Kraepelin E. Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. — Jena, 1892.
- Kragh-Sørensen P., Hridberg E. T., Hansen G. E., Baastrup P. C. Therapeutic control of plasma concentrations and long-term effect of nortriptyline in recurrent affective disorders. — *Pharmakopsychiatry*, 1976, vol. 9, N 4.



- (Laborit H., Huguenard P.) Лабори Г., Гюгенар П. Гиббернотерапия (искусственная зимняя спячка) в медицинской практике/Пер. с франц. М.: Медгиз, 1956.—271 с.
- Langer S. Presynaptic regulation of catecholamine release. — *Biochem. Pharmacol.*, 1974, vol. 23, N 13, p. 1793—1800.
- Langer S. Presynaptic receptors and their role in the regulation of noradrenaline release. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1977, vol. 60, p. 481—497.
- Langer S., Raisman R., Briley M. Stereoselective inhibition of  $^3\text{H}$ -imipramine binding by antidepressive drugs and their derivatives. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 64, N 1, p. 89—90.
- Lecrubier Y., Puech A. J., Frances H. et al. Beta-adrenergic stimulation and antidepressant activity. — *Acta Psychiatr. Scand.*, 1981, vol. 9, Suppl., p. 290.
- Leonard B. E., Kafoe W. F. A comparison of the acute and chronic effects of four antidepressant drugs on the turnover of serotonin, dopamine and noradrenaline in the rat brain. — *Biochem. Pharmacol.*, 1976, vol. 25, N 17, p. 1939—1942.
- Leuchine D., Ananth J. Therapeutic implications of tricyclic antidepressant plasma levels. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1976, vol. 162, N 6, p. 430—436.
- Lipper St., Murphy D. L., Slater St., Buchsbaum M. S. Comparative behavioral effects of clorgyline and pargyline in man: a preliminary report. — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1979, Bd 62, N 2, S. 123—128.
- Maas J. M. Biogenic amines and depression: biochemical and pharmacological separation of two types of depression. — *Arch. gen. Psychiat.*, 1975, vol. 32, p. 1357—1361.
- Maggi A., U'Prichard D. C., Enn S. J. Differential effects of antidepressant treatment on brain monoaminergic receptors. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 61, N 2, p. 91—98.
- Maj J. The mechanism of antidepressant drugs. — In: Congress of the Polish Pharmacological Society, Poznan, 1980, p. 47—47.
- Maj J., Mogilnicka S., Kordecka A. Some effects of the chronic treatment with antidepressants. Naunyn — Schmied. — *Arch. Pharmacol.*, 1979, vol. 308, Suppl., p. 179—183.
- Maj J., Palider W., Baran L. The effects of serotonergic and antiserotonergic drugs on the flexor reflex of spinal rat: a proposed model to evaluate the action on the central serotonin receptor. — *J. Neural. Transmiss.*, 1976, vol. 38, p. 131—147.
- Maj J., Gancarczyk L., Gorszczyk E., Rawlow A. Doxepin as a blocker of central serotonin receptors. — *Pharmacopsychiatrie*, 1977, Bd 10, S. 318—324.
- Maj J., Svinska H., Baran L. et al. The central antiserotonergic action of mianserin. — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1978, Bd 59, N 1, S. 79—84.
- Mantegazza P., Riva M. Amphetamine-like activity of  $\beta$ -phenethylamine after a monoamine oxidase inhibitor in vivo. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1963, vol. 15, p. 472—478.
- Montigny C., Aghajanian G. K. Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin. — *Science*, 1978, vol. 202, N 4374, p. 1303—1306.
- Martorana P. A., Heucke U., Nitz R.-E. The new antidepressant pirlindole. Antagonism of acute overdose in the mouse. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1979, Bd 29, N 6, S. 950—952.
- Martorana P. A., Nitz R.-E. The new antidepressant pirlindole. A comparison with imipramine and tranylcypromine. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1979, Bd 29, N 6, S. 946—949.
- Mattson B., Mjörndal T., Orelund L., Perris C. Catechol-O-methyltransferase and plasma monoamine oxidase in patients with affective disorders. — *Acta Psychiatr. — Scand.*, 1974, vol. 255, Suppl., p. 187—192.
- Matussek N. Biochemical mechanisms of depressive states: evolution of ideas. *Neuropsychopharmac.* In: *Proceedings. International Congress of Pharmacology.* — Oxford, 1979, p. 147—156.



- Mendels J., Frazer A., Carrol B. J.* Growth hormone response in depression. — Amer. J. Psychiat., 1974, vol. 131, p. 1154—1155.
- Mendels J., Stinnett J.* Amine precursors and depression. — Arch. gen. Psychiat., 1975, vol. 32, N 1, p. 22—30.
- Metyšova J., Metyš J., Votava Z.* Pharmakologische Eigenschaften der 6,11-Dihydrodibenz(b,e)thiepin-Derivate. — Arzneimittel-Forsch., 1963, Bd 13, S. 1039—1043.
- Michalewski H. J., Thompson L. W., Patterson J. V.* Brain amine hypothesis. — Psychopharmacol. Bull., 1980, vol. 16, N 2, p. 16—18.
- Miller P. R., Champelli J. W., Dinello F. A.* Imipramine in the treatment of enuretic schoolchildren. A double-blind study. — Amer. J. Dis. Child., 1968, vol. 115, N 1, p. 17—20.
- Mocchetti T., Lichtler P.* Herzveränderungen nach Phenothiazinen und Imipraminabkommungen. — Dtsch. med. Wschr., 1971, Bd 96, S. 1089—1091.
- Mogilnicka E., Arbilla S., Depoortere H., Langer S. Z.* Rapid-eyemovement sleep deprivation decreases the density of  $H^3$ -dihydroalprenolol and  $H^3$ -imipramine binding sites in the rat cerebral cortex. — Europ. J. Pharmacol., 1980, vol. 65, N 2/3, p. 289—292.
- Molander L., Randrup A.* Effect of thymoleptics on behaviour associated with changes in brain dopamine. I. Potentiation of dopa-induced gnawing in mice. — Psychopharmacology (Berl.), 1976, Bd 45, S. 261—265.
- Molander L., Randrup A.* Effects of thymoleptics on behaviour associated with changes in brain dopamine. II. Modification and potentiation of apomorphine-induced stimulation of mice. — Psychopharmacology (Berl.), 1976, Bd 49, N 2, S. 139—144.
- Möller N., Nymark M., Hougs W., Pedersen V.* The pharmacological properties of melitracen (N 7001) and litracen (N 7049). — Arzneimittel-Forsch., 1966, Bd 16, N 2, S. 135—140.
- Mönkemeir D., Steffen U.* Zur Smerzbehandlung mit Imipramin bei Krebserkrankungen. — Med. Klin., 1970, Bd 65, S. 213—215.
- Montgomery S., McAuley R., Montgomery D.* Relationship between mianserin plasma levels and antidepressant effect in a double-blind trial comparing a single night — time and divided daily dose regimens. — Brit. J. clin. Pharmacol., 1978, vol. 5, p. 71—76.
- Morpurgo C.* Effects of antiparkinson drugs on a phenothiazine induced catatonic reaction. — Arch. int. Pharmacodyn., 1962, vol. 137, N 1—2, p. 84—94.
- Morpurgo C., Theobald W.* Influence of imipramine — like compounds and chlorpromazine on the reserpine — hypothermia in mice and the amphetamine — hyperthermia in rats. — Med. Pharmacol. Exp., 1965, vol. 12, p. 226—232.
- Müller-Oerlinghausen B., Pfflter E., Agan H. L.* Profile and serum concentration of viloxazine as compared to amitriptyline. — Pharmakopsychiatry, 1979, vol. 12, N 4, p. 321—337.
- Murphy D. L., Baker M., Goodwin F. K. et al.* L-Tryptophan in affective disorders: indoleamine changes and differential clinical effects. — Psychopharmacology (Berl.), 1974, Bd 34, N 1, S. 11—20.
- Murphy D. L., Brodie H. K. H., Goodwin F. K., Bunney W. E.* Regular induction of hypomania by l-dopa in «bipolar» manic-depressive patients. — Nature, 1971, vol. 229, p. 135—136.
- Murphy D. L., Weis P.* Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from bipolar depressed patients. — Amer. J. Psychiat., 1972, vol. 128, p. 1351—1357.
- Neal H., Bradley P. B.* Electrophysiological studies with a new antidepressant drug: comparison of the effects of viloxazine (ICI 58, 834) with three tricyclic antidepressants in the encephale isole. — Neuropharmacology, 1978, vol. 17, N 10, p. 835—849.
- Nicolaou N. M.* Acute and chronic effects of neuroleptics and acute effects of apomorphine and amphetamine on dopamine turnover in corpus striatum and substantia nigra on the rat brain. — Europ. J. Pharmacol., 1980, vol. 64, p. 123—132.



- Nies A., Robinson D. S., Harris L. S., Lamborn K. R. Comparison of monoamine oxidase substrates activity in twins, schizophrenics, depressives and controls. — *Advanc. Biochem. Psychopharm.*, 1974, vol. 12, p. 59—70.
- Niles L. P., Wong Y., Mishra R. K., Brown G. M. Melatonin receptors in brain. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1979, vol. 55, p. 219—220.
- Okada T., Seki Y., Kuruma J. A possible intraneuronal site of action of thymoleptics. — *Psychopharmacology (Ber.)*, 1979, Bd 63, N 1, S. 67—73.
- Oreland L. Purification and properties of pig liver mitochondrial monoamine oxidase. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1976, vol. 146, p. 410—421.
- Ortmann R., Waldmeier P. C., Radeke E. et al. The effects of 5-HT uptake- and MAO-inhibitors on 1-5-HTP induced excitation in rats. Naunyn — *Schmied. — Arch. Pharmacol.*, 1980, vol. 311, p. 185—192.
- Pare C. M. B. Potentiation of monoamine oxidase inhibitors by tryptophan. — *Lancet*, 1963, vol. 2, p. 527—528.
- Pare C. M. B. Unwanted effects of long — term medication in schizophrenia and depression. — *Pharmakopsychiatrie*, 1976, Bd 9, N 4, S. 187—192.
- Pare C. M. B. Monoamine oxidase inhibitors in resistant depression. *Int. Pharmacopsychiat.*, 1979, vol. 14, N 2, p. 101—109.
- Pedersen V. Role of catecholamines in compulsive gnawing behaviour in mice. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1968, vol. 34, p. 219—220.
- Perel J. M., Shostak M., Gaun E. et al. Pharmacodynamics of imipramine and clinical outcome in depressed patients. — In: *Pharmacokinetics of psychoactive drugs: blood levels and clinical response*. New York, 1976, p. 229.
- Philipp M., Beyer J., Happ J., Krause U. Endokrinologische Vorhersage der Therapieansprechbarkeit depressiver Patienten auf Lofepramin. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1979, Bd 227, N 1, S. 71—79.
- Pickar D., Sweeney D. R., Maas J. W., Heninger G. H. Primary affective disorders, clinical state change, and urinary MHPG excretion: a longitudinal study. — *Arch. gen. Psychiat.*, 1978, vol. 35, p. 1378—1383.
- Pinder R. M., Brogden R. N., Speight T. M., Avery G. S. Doxepin up-to-date: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy with particular reference to depression. — *Drugs*, 1977a, vol. 13, p. 161—218.
- Pinder R. M., Brogden R. N., Speight T. M., Avery G. S. Maprotiline: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in mental depressive states. — *Drugs*, 1977b, vol. 13, N 5, p. 321—352.
- Pinder R. M., Brogden R. N., Speight T. M., Avery G. S. Viloxazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. — *Drugs*, 1977c, vol. 13, N 6, p. 401—421.
- Pletscher A. Einfluss von Isopropylisonicotinsäurehydrazid auf Katecholamingehalt des Myokards. — *Experientia*, 1958, vol. 14, p. 73—74.
- Plathnikoff N. P., Prange A. J., Breese G. R. et al. Thyrotropin releasing hormone: enhancement of DOPA activity by a hypothalamic hormone. — *Science*, 1972, vol. 178, p. 417—418.
- Porsolt R. D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. — *Nature*, 1977, vol. 266, N 5604, p. 730.
- Potter W. Z., Zavadil A. P., Goodwin F. K. Prediction of steady state plasma concentration of imipramine. — *Psychopharmacol. Bull.*, 1978, vol. 14, N 3.
- Praag H. M. van. Towards a biochemical classification of depression. — *Adv. Biochem. Psychopharmac.*, 1974, vol. 11, p. 357—368.
- Praag H. M. van, Korf J., Schut T. Cerebral monoamines and depression. An investigation with the probenecid technique. — *Arch. gen. Psychiat.*, 1973, vol. 28, p. 827—831.
- Prange A. J., Wilson I. C., Lara P. P. et al. Effects of thyrotropin releasing hormone in depression. — *Lancet*, 1972, vol. 2, p. 999—1002.
- Puech A. J. Problems of pharmacological screening for antidepressants. — In: *International Congress Pharmacology 7th Paris*, 1978, p. 101—101.
- Puech A. J., Frances H., Simon P. Imipramine antagonism of apomorphine induced hypothermia: a non-dopaminergic interaction. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1978, vol. 47, p. 125—127.
- Quock R. M., Beal G. A., Chan E. L. F. Quipazine: a serotonergic hyperthermic agent in the rabbit. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, vol. 28, p. 170.

Raisman R.  
in rat b  
Raisman R.  
in rat b  
J. Pharm  
Raiteri M.,  
serin, a  
of neu  
vol. 28,  
Rand M. J.,  
indirect  
tors. —  
Randrup A.,  
depress  
Psychop  
Rathbun R.  
central  
Bd 40, M  
Redford W.  
rapy. —  
Reid J., Blo  
glaucom  
Ribbentrop A  
einem A  
kung. —  
Riley G. J., S  
Lancet, 1  
Risch S. C.,  
sants an  
Robinson D.  
oxidase  
Neuroph  
Robinson D.  
phenelzin  
A genera  
Ross S. B., R  
iprindole  
naline in  
Ross S. B., R  
and 5-h  
Europ. J.  
Roth J. A. M  
tricyclic  
p. 381—3  
Sabelli H. C.  
function.  
Sabelli H., S  
administ  
Sacchetti E.,  
disorders  
N 3, p. 1  
Sachar E. J.  
depressiv  
Sandler M.,  
alkaloids  
p. 439—4  
Sangdee C.,  
xytryptan  
logy (Ber  
Savage D. D.



- Raisman R., Briley M., Langer S. Specific tricyclic antidepressant binding sites in rat brain. — *Nature*, 1979, vol. 281, N 5727, p. 148—150.
- Raisman R., Briley M., Langer S. Specific tricyclic antidepressant binding sites in rat brain characterised by high-affinity  $^3\text{H}$ -imipramine binding. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 61, p. 373—380.
- Raiteri M., Angelini F., Bertollini A. Comparative study of the effects of mianserin, a tetracyclic antidepressant and of imipramine on uptake and release of neurotransmitters in synaptosomes. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, vol. 28, N 6, p. 483—488.
- Rand M. J., Trinker M. R. The mechanism of the augmentation of responses to indirectly acting sympathomimetic amines by monoamine oxidase inhibitors. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1968, vol. 33, N 2, p. 287—303.
- Randrup A., Braestrup C. Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the dopamine hypothesis of depression. — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1977, Bd 53, N 3, S. 309—314.
- Rathbun R. C., Slater J. H. Amitriptyline and nortriptyline as antagonists of central and peripheral cholinergic activation. — *Psychopharmacology*, 1963, Bd 40, N 4, S. 111—125.
- Redford W. B., Sherter C. Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy. — *Ann. intern. Med.*, 1971, vol. 74, N 3, p. 395—398.
- Reid J., Blouin P., Schermer M. A review of psychotropic medications and the glaucomas. — *Int. Pharmacopsychiat.*, 1976, vol. 11, N 3, p. 163—174.
- Ribbentrop A., Schaumann W. Pharmakologische Untersuchungen mit Doxepin, einem Antidepressivum mit zentral anticholinerg und sedierende Wirkung. — *Arzneimittel — Forsch.*, 1965, Bd 15, p. 863—865.
- Riley G. J., Shaw D. M. Total and non — bound tryptophan in unipolar illness. — *Lancet*, 1976, vol. 2, N 7997, p. 1249—1250.
- Risch S. C., Huey L. V., Janowsky D. S. Plasma levels of tricyclic antidepressants and clinical efficacy. — *J. clin. Psychiat.*, 1979, vol. 40, N 1, p. 4—16.
- Robinson D. S., Campbell J. C., Walker M. et al. Effects of chronic monoamine oxidase inhibitor treatment on biogenic amine metabolism in rat brain. — *Neuropharmacology*, 1979, vol. 18, N 10, p. 771—776.
- Robinson D. S., Nies A., Ravaris C. L. et al. Clinical psychopharmacology of phenelzine: MAO activity and clinical response. — In: *Psychopharmacology. A generation of Progress*. New York, 1978, p. 961—973.
- Ross S. B., Renyi A. L., Ogren S. O. A comparison of the inhibiting activities of iprindole and imipramine on the uptake of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in brain slices. — *Life Sci.*, 1971, vol. 10, p. 1267—1277.
- Ross S. B., Renyi A. L., Ogren S. O. Inhibition of the uptake of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine by chlorphentermine and chlorimipramine. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1972, vol. 17, N 1, p. 107—112.
- Roth J. A. Multiple forms of monoamine oxidase and their interaction with tricyclic psychomimetic drugs. — *Gener. Pharmacol.*, 1976, vol. 7, N 6, p. 381—386.
- Sabelli H. C., Borison R. L., Diamond B. I. et al. Phenylethylamine and brain function. — *Biochem. Pharmacol.*, 1978, vol. 27, N 13, p. 1707—1711.
- Sabelli H., Sinay J. Pressor effects of adrenergic agents and serotonin after administration of imipramine. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1960, Bd 10, S. 935.
- Sacchetti E., Smeraldi E., Cagnasso M. et al. MHPG, amitriptyline and affective disorders, a longitudinal study. — *Int. Pharmacopsychiat.*, 1976, vol. 11, N 3, p. 157—162.
- Sachar E. J., Roffwarg H. P., Gruen P. H. et al. Neuroendocrine studies of depressive illness. — *Pharmakopsychiatr.*, 1976, Bd 9, S. 11—17.
- Sandler M., Carter L. B., Hunter K. R., Stern G. M. Tetrahydroisoquinoline alkaloids: in vivo metabolites of 1-dopa in man. — *Nature*, 1973, vol. 241, p. 439—443.
- Sangdee C., Franz D. N. Enhancement of central norepinephrine and 5-hydroxytryptamine transmission by tricyclic antidepressants. — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1979, Bd 62, N 1, S. 9—16.
- Savage D. D., Mendels J., Fraser A. Monoamine oxidase inhibitors and serotonin



- uptake inhibitors: differential effects on ( $^3\text{H}$ )-serotonin binding sites in rat brain. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1980, vol. 212, N 2, p. 259—263.
- Sawaya M. C. B., Dolphin A., Jeuner P. et al. Noradrenaline-sensitive adenylate cyclase in slices of mouse limbic forebrain: characterization and effect of dopaminergic agonists. — *Biochem. Pharmacol.*, 1977, vol. 26, N 20, p. 1877.
- Schact U., Heptner W. Effect of nomifensine (Hoe 984) a new antidepressant, on uptake of noradrenaline and serotonin and on release of noradrenaline in rat brain synaptosomes. — *Biochem. Pharmacol.*, 1974, vol. 23, p. 3413.
- Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. — *Amer. J. Psychiat.*, 1965, vol. 122, p. 509.
- Schildkraut J. J. Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to treatment preliminary finding. — *Amer. J. Psychiat.*, 1973, vol. 130, p. 695—698.
- Schildkraut J. J., Winokur A., Applegate C. W. Norepinephrine turnover and metabolism in rat brain after long-term administration of imipramine. — *Science*, 1970, vol. 168, p. 867—869.
- Schildkraut J. J., Roffman M., Orsulak P. J., Schatzberg A. F. Effects of short- and long-term administration of tricyclic antidepressants and Lithium on norepinephrine turnover in brain. — *Pharmakopsychiatrie*, 1976, Bd 9, N 4, S. 193—202.
- Schindler U., Martorana P. A., Nitz R.-E. Pharmacological properties of pirlindole, an antidepressant agent. Naunyn-Schmied. — *Arch. Pharmacol., Suppl.*, 1979, vol. 308, p. 178—178.
- Schwartz J. C., Barbin G., Garbang M. et al. Histaminergic systems in brain. — In: International. Congress of Pharmacology. 7th. Oxford, 1979, 339.
- Segal D. S., Kuczenski R., Mandell A. J. Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorders. — *Biol. Psychiat.*, 1974, vol. 9, p. 147—159.
- Segawa T., Mizuta Tadaschi, Nomura Yasnyuki. Modifications of central 5-hydrotryptamine binding sites in synaptic membranes from rat brain after long-term administration of tricyclic antidepressants. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1979, vol. 58, N 1, p. 75—83.
- Shaw D. M., Riley G. J., Michalakeas A. C. et al. New direction to the amine hypothesis. — *Lancet*, 1977, vol. 1, N 8024, p. 1259—1260.
- Shibuya T., Matsuda H. Pharmacological studies of drug action on CNS, with special reference to effects of maprotiline. — *Int. J. clin. Pharmacol.*, 1975, vol. 11, N 3, p. 192—204.
- Shore P. A. Release of serotonin and catecholamines by drugs. — *Pharmacol. Rev.*, 1962, vol. 14, p. 531—550.
- Shore P. A., Mead J., Kuntrman R. G. et al. On the physiologic significance of monoamine oxidase in brain. — *Science*, 1957, vol. 126, p. 1063—1064.
- Sigg E. B. Pharmacological studies with tofranil. — *Cand. psychiat. Ass. J.*, 1959, vol. 4, Suppl., p. 75—85.
- Silvestrini L., Cioli V., Burberi S., Catanese B. Pharmacological properties of AF 1101, a new psychotropic drug. — *Int. J. Neuropharmacol.*, 1968, vol. 7, p. 587—599.
- Simon P. Profil pharmacologique des principaux médicaments psychotropes; place de la nomifensine. — *Nouv. Presse med.*, 1978, vol. 7, N 26, p. 2287.
- Simpson L. L. Mechanism of the adverse interaction between monoamine oxidase inhibitors and amphetamine. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1977, vol. 205, N 2, p. 392—399.
- Sjöstrom R., Roos B. E. 5-Hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid in manic-depressive psychosis. — *Europ. J. clin. Pharm.*, 1972, vol. 4, p. 170—176.
- Slater S. L., Lipper S., Shiling D. J., Murphy D. L. Elevation of plasma prolactin by monoamine oxidase inhibitors. — *Lancet*, 1977, vol. 2, p. 275—276.
- Sloviter R. S., Drust E. G., Conner J. D. Evidence that serotonin mediates some behavioral effects of amphetamine. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1978, vol. 206, p. 348—352.



- Snyder S. H. The opiate receptors and morphine — like peptides in the brain. — *Amer. J. Psychiat.*, 1978, vol. 135, p. 645—652.
- Snyder S. H., Coyle J. T. Regional differences in  $^3\text{H}$ -norepinephrine and  $^3\text{H}$ -dopamine uptake into rat brain homogenates. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1969, vol. 165, p. 78—86.
- Snyder S. H., Yamamura H. Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. — *Arch. gen. Psychiatr.*, 1977, vol. 34, N 2, p. 236—239.
- Spector S., Prockop D., Shore P. A., Brodie B. B. Effect of iproniazid on brain levels of norepinephrine and serotonin. — *Science*, 1958, vol. 127, p. 704.
- Spencer P. S. J. Review of the pharmacology of existing antidepressants. — *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1977, vol. 4, p. 57—68.
- Stach K., Pöddinger W. Strukturelle Betrachtungen der Psychopharmaka: Versuch einer Korrelation von chemischer Konstitution und klinisches Wirkung. — In: *Fortschritte der Arzneimittel-Forschung*. Basel, 1966, Bd 9, S. 130—190.
- Stärke K., Altmann K. P. Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine: an action on prejunctional  $\alpha$ -receptors. — *Neuropharmacology*, 1973, vol. 12, p. 339—347.
- Staub R. A., Gillin J. C., Wyatt R. J. Monoamine oxidase inhibitors potentiate phenylethylamine effects in Rhesus monkeys. — *Biol. Psychiatr.*, 1980, vol. 15, N 3, p. 429—436.
- Stockley J. H. Monoamine oxidase inhibitors interactions with antihypertensive agents, hypoglycaemics, CNS depressants, narcotics and antiparkinsonian agents. — *Pharmaceutical J.*, 1973, vol. 211, N 5727, p. 95—98.
- Stokes G. S. Drug-induced hypertension: pathogenesis and management. — *Drugs*, 1976, vol. 3, p. 222—230.
- Sugrue M. F. Effects of chronic antidepressant administration on the synthesis of monoamines in rat brain. — *Proc. B.P.S.*, 1979, Juli, p. 435—436.
- Sulser F., Vetulani J., Mobley P. L. Mode of action of antidepressant drugs. — *Biochem. Pharmacol.*, 1978, vol. 27, N 3, p. 257—261.
- Svensson T. H., Thieme G. An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1969, Bd 14, S. 157—163.
- Sweeney D. R., Maas J. W. Plasma MHPG in depressed patients. — *Psychopharmacol. Bull.*, 1980, vol. 16, N 2, p. 31—32.
- Tedeschi D. H., Tedeschi R. E., Fellows E. J. The effects of tryptamine on the central nervous system, including a pharmacological procedure for the evaluation of iproniazid-like drugs. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, vol. 126, N 3, p. 223—232.
- Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Ames P. L. et al. Some pharmacological observation on tranylecypromine (SKF trans — 385). A potent inhibitor of monoamine oxidase (25256). — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1959, vol. 102, p. 380—381.
- Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Mucha A. et al. Effects of various centrally acting drugs on fighting behavior of mice. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, vol. 125, p. 28—34.
- (Theobald W.) Теобальд В. К вопросу о спектре фармакологического действия трициклических антидепрессантов. — В кн.: *Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии*. М., 1970, с. 159—168.
- Theobald W., Büch O., Kunz H. A. Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung vegetativer Funktionen durch Psychopharmaka im akuten Tierversuch. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1965, Bd 15, N 2, S. 117—125.
- Theobald W., Büch O., Kunz H., Morpurgo C. Zur Pharmakologie des Antidepressivums 3-Chlor-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz (b,f) azepin HCl. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1967, Bd 17, N 5, S. 561—564.
- Theobald W., Büch O., Kunz Z. A. et al. Vergleichende Pharmakologische Untersuchungen mit Tofranil, Pertofran and Insidon. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1964, Bd 148, N 3—4, S. 560—598.
- Thornburg J. E., Moore K. E. The relative importance of dopaminergic and noradrenergic neuronal systems for the stimulation of locomotor activity induced by amphetamine and other drugs. — *Neuropharmacology*, 1973, vol. 12, p. 853—866.



- Tringer L., Haitz G., Varga E.* The effect of L-E-250 (1-phenylisopropyl-methyl-propinyl-amine HCl), in depressions. — In: 5 Conf. hung. therap. et invest. pharmacol. — Budapest, 1971, p. 111—113.
- U'Prichard D. C., Greenberg D. A., Sheehan P., Snyder S. H.* Tricyclic antidepressants: therapeutic properties and affinity for  $\alpha$ -noradrenergic receptor binding sites in the brain. — Science, 1978, vol. 199, N 4325, p. 197—198.
- Valzelli L., Consolo S., Morpurgo C.* Influence of imipramine-like drugs on the metabolism of amphetamine. — In: Antidepressant drugs. Amsterdam: Int. Cong. Exp. Med. Found, 1967, p. 61—69.
- Vereczkey L., Biachetti G., Garattini S.* Pharmacokinetics of nomifensine in man. — Psychopharmacology, 1975, Bd 45, N 2, S. 225—227.
- Vernier V. G., Alleva F. R., Hanson H. M., Stone C. A.* Pharmacological actions of amitriptyline, noramitriptyline and imipramine. — Fed. Proc., 1962, vol. 21, p. 419—427.
- Vetulani J., Stawarz R. J., Dingell J. V., Sulser F.* A possible common mechanism of action of antidepressant treatment. Naunyn-Schmied. — Arch. Pharmacol., 1976, vol. 243, p. 109—114.
- Vogt M.* The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. — J. Physiol. (Lond.), 1954, vol. 123, p. 451—481.
- Voightlander P. F., von, Losey E. G.* Inhibition of phenylethylamine metabolism in vivo — effect of antidepressants. — Biochem. Pharmacol., 1976, vol. 25, N 2, p. 217—218.
- Voightlander P. F. von., Triezenberg H. J., Losey E. G.* Interactions between clonidine and antidepressant drugs: a method for identifying antidepressant-like agents. — Neuropharmacology, 1978, vol. 17, p. 375—381.
- Votava Z., Benesova O., Bohdanecky Z. et al.* Nouvelle conception sur le mecanisme anticolinergique l'action des substances antiderpressives. — Prod. Pharm., 1965, vol. 20, N 3, p. 121—137.
- Westerink B. H., Korf J.* Regional rat brain levels of 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid: concurrent fluorometric measurement and influence of drugs. — Europ. J. Pharmacol., 1976, vol. 38, N 2, p. 281.
- Westerink B. H. C., Lejeune B., Korf J., Van Praag H. M.* On the significance of regional dopamine metabolism in the rat brain for the classification of centrally acting drugs. — Europ. J. Pharmacol., 1977, vol. 42, N 2, p. 179.
- Wheatley D.* Comparative trial of a new mono-amine oxidase inhibitor in depression. — Brit. J. Psychiat., 1970, vol. 117, p. 573—574.
- Wolfe B. B., Harden T. K., Sporn J. R., Molinoff P. B.* Presynaptic modulation of beta adrenergic receptors in rat cerebral cortex after treatment with antidepressants. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1978, vol. 207, N 2, p. 446.
- Wood K., Harwood J., Coppen A.* The effect of antidepressant drugs on plasma kynurenine in depressed patients. — Psychopharmacology (Berl.), 1978, Bd 59, N 3, S. 263—266.
- Yamato C., Takahashi T., Fujeta T.* Studies on metabolism of trazodone. — Xenobiotica, 1976, vol. 6, N 5, p. 295—306.
- Yen C. J., Stanger L., Millman N.* Ataractic suppression of isolation-induced aggressive behavior. — Arch. int. Pharmacodyn., 1959, vol. 123, p. 179.
- Youdim M. B. H.* Monoamine oxidase inhibitors as antidepressant drugs and as adjunct to l-dopa therapy of Parkinsonian disease. — J. Neural. Transmiss., 1980, v. 16, Suppl., p. 157—161.
- Zacny E., Gorka Z.* The effect of single and chronic administration of imipramine on the clonidine-induced hypothermia in the rat. — In: Congress of the Polish Pharmacological Society. 7th. Poznan, 1980, p. 84—84.
- Zebrowska-Lupina J., Kozyska C.* The studies on the role of brain dopamine in the action of antidepressant drugs. — In: Congress of the Polish Pharmacological Society. 7th. Poznan, 1980, p. 88—88.
- Zwieten P. A., van, Pauer N., Spanning H. W. van, de Langen C.* Interaction between centrally acting hypotensive drugs and tricyclic antidepressants. — Arch. int. Pharmacodyn., 1975, vol. 214, N 1, p. 12—30.



# Указатель препаратов

Авентил 19  
Агедал 20  
Адапин 20, 182  
Адепрен 32  
Азамин 40  
Азафен 20, 39, 139, 177  
Азепиндол 22  
Азипрамин 30, 31  
Аливал 32  
Амедалин 32  
Амиметилин 20  
Аминазин 14  
Амитриптилин 19, 20, 135, 176  
Амоксапин 24  
Амфебутамон 33  
Анафранил 18, 179  
Анерген 14  
Антидеприн 16  
Антипар 14  
Афелзин 28

Беназид 28  
Бензотамин 31  
Бинодалин 32  
Бупропион 33  
Бутриптилин 22  
Буфералин 32

Вальпроевая кислота 74  
Вивалан 33  
Вигиган 20  
Вилоксазин 33, 190  
Вигилор 33  
Вицилан 33

Галатур 20  
Гамонил 18  
ГАМК (гамма-аминомасля-  
ная кислота) 12, 73  
Гамфексин 33  
Гармин 29, 43  
Глютрамин 45

Даледалин 32  
Дамилен 19, 177  
Данитрацен 22  
Дезипрамин 18  
Дезметилимипрамин 18, 178  
Депакин 74  
Депренил 26, 29, 50, 89, 95  
Дибензепин 20, 22, 183  
Дибензоксин 20  
Диксеран 20  
Динезин 14  
Дипаркин 14  
Дипаркол 14  
Дипразин 14  
Ди-пропилацетат 74  
Диэтазин 14  
Докседин 20  
Доксепин 20, 137, 182  
Досулепин 20, 181  
Дотиепин 20

Зимелидин 33

Изокарбоксазид 26  
Изонназид 25  
Изохиназепон 30  
Имизин 16, 174  
Имипрамин 9, 16, 133, 174  
Индопан 26, 44, 166  
Инказан 26, 43, 165  
Инсидон 20, 184  
Интриптилин 23  
Ипразид 27  
Иприндол 20, 188

Ипронназид 9, 25, 26  
Ипронид 25

Карбидин 43  
Карбидофа 72  
Кароксазон 26, 29  
Карпроксамин 33  
Катрон 28  
Катрониазид 28  
Квипазин 32  
Клазолам 30, 31  
Кловоксамин 33  
Кломипрамин 18, 19, 48, 179  
Конвулекс 74  
Конкордин 20

Ларгактил 14  
Лароксал 19  
Лароксил 19  
Левомепромазин 15  
Литрацен 21  
Лопрамин 17  
Лофепрамин 18  
Людномил 30, 185  
Люлиберин 80

Манеган 32  
Мапротилин 30, 31, 141, 185  
Мариптин 30, 31  
Марплан 28  
Марсалид 25  
Марсилид 25  
Мегафен 14  
Меквитазин 20  
Мелипрамин 16, 174  
Мелитрацен 20, 180  
Метакрасил 20  
Метаплексан 20  
Метапрамин 28  
 $\alpha$ -Метилтриптамин 166  
Меритал 32  
Местеролон 85  
Метеразин 15  
Метралиндол 44, 165  
Миансерин 30, 31, 187  
Модалин 33  
Монометакридин 22  
Монохлоримипрамин 18, 48

Нарделзин 28  
Неодил 20  
Неулептил 15  
Ниаламид 26, 28, 159  
Ниамид 28, 159  
Нидрален 28  
Низоксетин 33  
Новазид 28, 159  
Новерил 20, 183  
Новоксапин 20  
Нозина 15  
Ноксиптилин 20, 22, 168  
Номифензин 32, 145, 192  
Норпрамин 18  
Нортрен 19  
Нортрилен 19  
Нортрили 19  
Нортриптилин 19, 23, 180  
Нуклиотиксен 22  
Нуредаль 28, 159

N-Окись амитриптилина 20, 135

Онипрамол 20, 184  
Опрамол 20

Паргиллин 26, 29, 50  
Парсидол 14

Пертофран 18  
Пизотилин 23  
Пизотифен 22  
Пипольфен 14  
Пипофезин 39, 177  
Пиразидол 26, 29, 43, 140, 161  
Пирандамин 23  
Пирацетам 75  
Пиридоксин 112  
Пирлиндол 43, 161  
Плегомазин 14  
Празин 16  
Прамидол 20  
Прамолон 20  
Примилан 20  
Приндол 20  
Прогептадиен 19  
Промазин 16  
Прометазин 14  
Пропазин 15  
Протиаден 20, 181  
Протриптилин 20, 23  
Профенамин 14  
Психодистен 28  
Психомидин 28

Резерпин 43

Салбутамол 112  
Сандомигран 23  
Саммигран 23  
Сапиленг 18  
Сиднофен 26, 45, 50, 167  
Синекван 20, 182  
Синкван 20  
Синтадил 21  
Спарин 16  
Сурмонтил 18  
Суродил 29

Тандамин 23  
Тарактан 15, 19  
Тацитин 31  
Тертран 20  
Тизерцин 15  
Тизокромид 32  
Тимостенил 29  
Тиоперазин 15  
Тиоридазин 15  
Тиофталан 32  
Тиреолиберин 80  
Тиролиберин 83  
Толвин 30  
Толвон 30  
Томбран 32  
Торазин 14  
Тофранил 9, 16  
Тразодон 32, 144, 189  
Трандин 32  
Транилципромин 26, 28, 50  
Трансамин 28  
Травсабун 180  
Требензомин 32  
Трезин 32  
Тризоксим 32  
Тримепримин 18  
Тримипрамин 18  
Триптизол 19, 176  
Триптил 19, 20  
Триттико 32  
Трифтазин 15  
Труксал 19  
Труксил 19

Фелазин 28  
Фемоксетин 33  
Фенамин 50



Фенелзин 26, 28, 50  
Фенерган 14  
Фенетазин 14  
Фенизин 28  
Фенипразин 26, 28, 50  
Фенодин 28  
Фипексин 33  
Флубанилат 33  
Флувоксамин 33  
Флуоксетин 33  
Флуотрацен 22  
Фонтридон 23  
Фторацизин 15, 40, 184

Adapin 182  
Adaptol 180  
Adepril 176  
Alival 192  
Allegron 180  
Amitriptylinum 176  
Amoxapin 24  
Anafranil 179  
Ansiopax 183  
Antideprin 174  
Aponal 182  
Arentyl 180  
Atriptal 176  
Aventil 180  
Azaphenum 177  
Azaxozin 177

Bolvidon 187

Chlorimipramipramin-  
hydrochlorid 179  
Clomipraminum 179

Damilen 176  
Damileni maleinas 177  
Deprex «Novo» 183  
Deprimin 174  
Deprinol 174  
Desipramin 178  
Desitriptylin 180  
Desmethyramidriptylin 180  
Desmethylimipraminum 178  
Dibenzepinum 183  
Dinaprin 174  
Dinsidon 184  
Dixeran 180  
Dizaphen 177  
Dosulepinum 181  
Dothiepin 181  
Doxal 182  
Doxepinum 182

Ecatril 183  
Elatrol 176  
Elavil 176  
Ensidon 184  
Espril 159  
Eupramin 174

Фторфеназин 15

Хинупрамин 18  
Хипазин 32  
Хлорпроксазин 39  
Хлорпромазин 12, 14  
Хлорацизин 40  
Хлоргилин 26, 89, 95  
Хлорпротиксен 15, 19

Цефедрин 45  
Циклиндол 22  
Циклопрамин 30, 31  
Цимелидин 33

Galatur 188

Horizon 176

Imipramin 174  
Imizinum 174  
Incazanum 165  
Indopanum 166  
Insidon 184  
Iprindolum 188

Ladiomil 185  
Laroxyl 176  
Ludiomil 185  
Ludionil 185

Manegan 189  
Maprotilinum 185  
Melipramin 174  
Melitracen 180  
Melixeran 180  
Merital 192  
Metralindol 165  
Metraxil 180  
Mianserinum 187  
Monochlorimipraminhydro-  
chlorid 179

Nebril 178  
Neodalit 183  
Neodil 183  
Neodit 183  
Nialamidum 159  
Niamid 159  
Niamin 159  
Niaquitil 159  
Nidralen 159  
Nisidona 184  
Nomifenzinum 192  
Norial 187  
Norimipramin 178  
Noritren 180  
Norpran 178  
Nortriptylinum 180  
Noveril 183  
Novoxapin 182

Opipramolium 184

Циталопрам 32

Эваден 23  
Эвадин 23  
Элавил 19  
Эланзепин 21  
Эндорфины 86  
Энкефалины 85  
Энпраземин 21  
Энпразин 20  
Этаперазин 15  
Этизин 14  
Этоперидон 33  
Этопропазин 14

Org 94 187

Pertofran 178  
Phthoracizinum 184  
Pipofezinum 177  
Pirlindole 161  
Pramindol 188  
Pramolon 184  
Prindol 188  
Proheptadien 176  
Prondol 188  
Prothiaden 181  
Psicodisten 159  
Pyrazidolum 161  
Pyridoxine 112

Quitoxan 182

Redomex 176

Salbutamol 112  
Saroten 176  
Sertofren 178  
Sinequan 182  
Siquan 182  
Sprindol 188  
Sorgex 159  
Surplix 174  
Sydnophenum 167

Tertran 188  
Thymeol 180  
Tofranil 174  
Tolvin 184  
Tolvon 187  
Tombran 189  
Toruan 182  
Trausabun 180  
Trazodonum 189  
Tresin 189  
Triptizol 176  
Trittico 189  
Tryptanol 176

Vicilan 190  
Viloxazinum 190  
Vivalan 190  
Vivarit 190

МИХАИЛ ДАВЫДОВИЧ МАШКОВСКИЙ,  
НАТАЛИЯ ИВАНОВНА АНДРЕЕВА, АНТОНИНА ИВАНОВНА ПОЛЕЖАЕВА

ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Зав. редакцией Ю. В. Махотин. Редактор Б. А. Медведев. Худ. ред. М. И. Кузнецова.  
Тех. ред. Н. И. Людковская. Оформление художника В. А. Медникова.  
Корректор Л. Ф. Егорова

ИБ № 2872

Сдано в набор 19.07.82. Подписано к печати 28.12.82. Т-15817. Формат бумаги 60×90<sup>1/16</sup>.  
Бум. тип. № 2. Гарн. лит. Печать высокая. Усл. печ. л. 15,0. Усл. кр.-отт. 15,0. Уч.-изд. л.  
17,23. Тираж 20 000 экз. Заказ № 402. Цена 1 р. 30 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Москва, Петровериг-  
ский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР  
по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатин-  
ская ул., д. 1.



ЕВА

Кузнецова.

60X90<sup>1/16</sup>.  
Уч.-изд. л.

Петровериг-

тете СССР  
Нагатин-



15. 20x.

15. 20x.



Φαρμακονομικὴν Ἐπιστήμην διδάσκει